

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-129984
(43)Date of publication of application : 13.05.1994

(51)Int.Cl. G01N 21/49
A61B 10/00

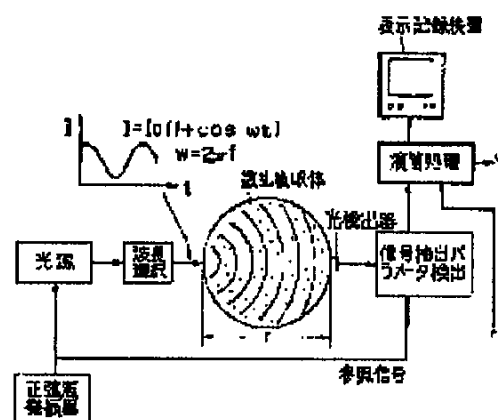
(21)Application number : 04-192370 (71)Applicant : HAMAMATSU PHOTONICS KK
(22)Date of filing : 20.07.1992 (72)Inventor : TSUCHIYA YUTAKA

(54) METHOD AND DEVICE FOR ABSORPTION INFORMATION MEASUREMENT WITHIN
SCATTERER-ABSORBER

(57)Abstract:

PURPOSE: To precisely measure absorption information such as absorption coefficient, etc.

CONSTITUTION: The modulated light from a light source is made incident on the surface of scatterer-absorber, and the light, having passed through the scatterer-absorber, is detected outside. By extracting the signal of specified frequency component out of the detected signal, coaxial-spherical coherent wave that propagates through the scatterer-absorber is detected. Then the extracted signal, corresponding to the wave, is compared with the signal of the specified frequency component of the original modulated incident light, to detect specified quantifiable incident light, such as phase difference at a detection point. The specified parameter has a constant relationship with the absorption coefficient due to absorption component within the scatterer-absorber. By appropriately calculating with the specified parameters, various absorption information relating to the absorption within the scatterer-absorber (includes linear integration value of absorption coefficient within the scatterer-absorber, concentration of specified substance, etc.) is obtained.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-129984

(43)公開日 平成6年(1994)5月13日

(51)IntCl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 21/49		Z 7370-2 J		
A 6 1 B 10/00		E		

審査請求 未請求 請求項の数15(全 36 頁)

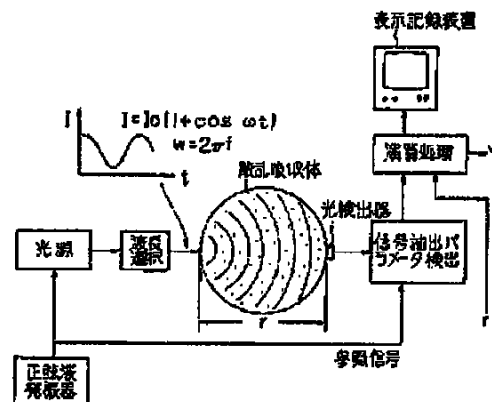
(21)出願番号	特願平4-192370	(71)出願人	000236436 浜松ホトニクス株式会社 静岡県浜松市市野町1128番地の1
(22)出願日	平成4年(1992)7月20日	(72)発明者	土屋 裕 静岡県浜松市市野町1128番地の1 浜松ホ トニクス株式会社内
		(74)代理人	弁理士 長谷川 芳樹 (外3名)

(54)【発明の名称】 散乱吸収体内部の吸収情報計測装置及び方法

(57)【要約】

【目的】 高精度で吸収係数その他の吸収情報を計測すること。

【構成】 光源からの変調光を散乱吸収体の表面に入射させ、この散乱吸収体を通じた光を外部で検出する。この検出信号から所定周波数成分の信号を抽出することによって、散乱吸収体の中を伝搬する同心球状のコヒーレントな波を検出する。つぎに、この波に対応するものとして抽出された信号と、入射した元の変調光の所定周波数成分の信号とを比較して、検出点における位相差等の定量的な所定パラメータを検出する。この所定パラメータは、散乱吸収体の内部の吸収成分による吸収係数と一定の関係を有するものである。この所定パラメータを適当に演算処理することで、散乱吸収体内部の吸収に関する各種の吸収情報(散乱吸収体中の吸収係数の縦横分値、特定物質の濃度等を含む)を求めることができる。



散乱吸収体内部の吸収情報計測装置

(2)

特開平6-129984

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 散乱吸収体の内部を伝搬しやすい所定波長の光の変調光を発生する光発生手段と、
前記所定波長の光の変調光をスポット状にして散乱吸収体に入射させる光入射手段と、
散乱吸収体の内部を伝搬して変化を受けた前記変調光を、散乱吸収体の外側の表面の直近においた開口を介して光検出する光検出手段と、

前記光検出手段によって光検出された信号の中から前記変調光を構成する一つの所定周波数成分の信号を抽出する信号抽出手段と、

前記信号抽出手段によって抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき前記変調光の前記所定周波数成分の信号とを比較して、前記所定周波数成分の波の散乱吸収体内部での同心球殻状でコヒーレントな伝搬と前記波を構成する前記所定波長の光の吸収とに関する所定パラメータを検出するパラメータ検出手段と、

前記所定周波数成分の波が散乱吸収体内部を同心球殻状にコヒーレントに伝搬するときの吸収係数と前記所定パラメータとの関係を利用して、散乱吸収体の内部の吸収成分に関する第1吸収情報を演算する第1演算処理手段と、

前記第1演算処理手段で得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の吸収係数に関する第2吸収情報を演算する第2演算処理手段と、を備える散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項2】 前記光発生手段が発生する所定波長の光の変調光は、散乱吸収体内部の吸収成分に対して吸収係数が異なる2種類以上の波長の光の変調光を含み、

前記第2演算処理手段は、前記2種類以上の波長の光の変調光のそれぞれに対して前記第1演算処理手段で得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の濃度に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項3】 前記第2演算処理手段は、2つ以上の異なる時間に対して前記第1演算処理手段で得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の時間的変化に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項4】 前記光入射手段からのスポット状の変調光が入射する散乱吸収体を走査させる走査手段と、前記走査手段による走査に対応する位置信号と前記第2演算処理手段で得られた前記第2吸収情報とを演算処理して画像化表示する演算表示手段とをさらに備えることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項5】 前記光入射手段からのスポット状の変調光が入射する散乱吸収体上の位置を散乱吸収体の断面に

そって変位させる変位手段と、前記変位手段による変位に対応する変位信号と前記第2演算処理手段で得られた前記第2吸収情報とから、散乱吸収体の断面像を再構成する像構成手段とをさらに備えることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項6】 前記光検出手段は、散乱吸収体内部を伝搬した変調光を個別に検出する複数の光検出器を備えていることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項7】 前記光入射手段からのスポット状の変調光が入射する散乱吸収体上の位置を散乱吸収体の断面にそって変位させるとともに、前記複数の光検出器をこれに同期して変位させる変位手段と、前記変位手段による変位に対応する変位信号と前記第2演算処理手段で得られた前記第2吸収情報とから、散乱吸収体の断面像を再構成する像構成手段とをさらに備えることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項8】 前記所定パラメータは、前記信号抽出手段によって抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき前記変調光の前記所定周波数成分の信号との位相差であることを特徴とする請求項1乃至請求項7のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項9】 前記所定パラメータと前記吸収係数との関係は、前記散乱吸収体内部の吸収成分の吸収係数が前記位相差の平方に逆比例するものであることを特徴とする請求項8記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項10】 前記所定パラメータは、前記信号抽出手段によって抽出された信号の振幅であることを特徴とする請求項1乃至請求項7のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置。

【請求項11】 散乱吸収体の内部を伝搬しやすい所定波長の光の変調光を発生する第1ステップと、
前記所定波長の光の変調光をスポット状にして散乱吸収体に入射させる第2ステップと、
散乱吸収体の内部を伝搬して変化を受けた前記変調光を、散乱吸収体の外側の表面の直近においた開口を介して検出する第3ステップと、

前記第3ステップで光検出された信号の中から前記変調光を構成する一つの所定周波数成分の信号を抽出する第4ステップと、

前記第4ステップで抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき前記変調光の前記所定周波数成分の信号とを比較して、前記所定周波数成分の波の散乱吸収体内部での同心球殻状でコヒーレントな伝搬と前記波を構成する前記所定波長の光の吸収とに関する所定パラメータを検出する第5ステップと、

前記所定周波数成分の波が散乱吸収体内部を同心球殻状にコヒーレントに伝搬するときの吸収係数と前記所定パ

50

3

ラメータとの関係を利用して、散乱吸収体の内部の吸収成分に関する第1吸収情報を演算する第6ステップと、前記第6ステップで得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の吸収係数に関する第2吸収情報を演算する第7ステップと、を備える散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【請求項12】 前記第1ステップで発生する所定波長の光の変調光は、散乱吸収体内部の吸収成分に対して吸収係数が異なる2種類以上の波長の光の変調光を含み、前記第7ステップで、前記2種類以上の波長の光の変調光のそれぞれに対して前記第6ステップで得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の濃度に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【請求項13】 前記第7ステップで、2つ以上の異なる時間に対して前記前記第6ステップで得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の時間的変化に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【請求項14】 前記所定パラメータは、前記信号抽出手段によって抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき前記変調光の前記所定周波数成分の信号との位相差であることを特徴とする請求項1乃至請求項13のいずれか一項記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【請求項15】 前記所定パラメータと前記吸収係数との関係は、前記散乱吸収体内部の吸収成分の吸収係数が前記位相差の平方に逆比例するものであることを特徴とする請求項14記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、光を利用して生体などの散乱吸収体の内部の吸収成分に関する情報を計測するもので、散乱吸収体内部の特定吸収成分の濃度、およびその時間的変化や空間的分布などを計測すること、あるいはそれらの計測の精度を高めることが可能な散乱吸収体内部の吸収情報計測装置および方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】光を利用した生体内部の計測あるいはイメージングは、無侵襲であり、かつ分光学的特性である物質固有の分光スペクトルなどを利用して内部の成分の分析ができるという特長がある。しかし、生体は典型的な散乱吸収体であり、その内部で光がランダムに散乱、吸収されるため、X線CTや超音波CTにみられるような計測やイメージングができない。つまり、生体の内部で大部分の光が強く散乱されるため、直進する光がほとんど無いということである。

(3)

特開平6-129984

4

【0003】光を利用した生体などの散乱吸収体内部の計測やイメージングは、既にいくつかの報告や試みがあり、その中の主なものを、この節の最後に参考文献「1」〜「4」として一括して示す（なお、以降では、「1」によって参考文献の番号を示すものとする）。これらの内、散乱光の中に含まれる極微量の直進光を検出するもの「1」は、直進光が極微量となるため、光の利用率が極めて悪くなり、計測やイメージングに時間がかかるとともに、頭部などの大きな対象の計測は不可能である。また、この方法は、本願の発明の目的の一つである内部に広く分布する吸収成分や局在する吸収成分の吸収係数や濃度の定量化にも不適当である。

【0004】これに対して散乱光を利用するもの「2」〜「4」は、種々の方式がある。DeJongらのもの「2」はイメージングを目的としたもので、パルス光入射に対する散乱光出力を複数位置で検出して、このデータから内部の吸収成分、あるいは吸収の分布を示す画像を再構成するものである。この画像再構成は、X線CTに見られるものと同様のものであるが、散乱光に対する画像再構成アルゴリズムがきわめて複雑になり、これが未完成であるとともに、実用的な知見は未だ得られていない。

【0005】Tamuraら「3」は、波長の異なる3種の入射光に対する吸光度変化（Change of absorbance optical density）から、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの濃度が求められるとしている。また、この原理を利用して光CTを構築することも試みている。しかし、この方法の計測精度については多く疑問がある。これは、吸光度（optical density）測定において、吸収係数が変化した場合の光路長を一定と仮定していることである。このことは、以下に述べる他の従来方法にも共通する問題であり、後でも述べる。

【0006】また、パルス光入射に対する出力光を時間分解計測して、このデータから内部の吸収情報を計測する試みがある「5」。つまり、パルス光を散乱吸収体に入射したときの出力光信号は、散乱と吸収によって時間幅が広がり、だんだんと減衰する長い包をひく光信号出力が得られる。Pattersonら「6」は、このような光信号出力を、均一な散乱吸収体のモデルを考えて、解析的に求めた。Pattersonらが求めた式が与える光信号の強度の時間的変化を表す波形は、均一媒質など、構造の単純な散乱吸収体を用いた実験で得られる波形とよく合う。彼らによれば、散乱吸収体を構成する吸収成分の吸収係数は、上記の光信号が十分減衰したとき、つまり十分時間が経過したときの波形の傾斜（微分値）で与えられる。しかし、この方法では、吸収係数を求める部分の光信号が十分に減衰している必要があるから、当然、信号のS/N比が悪くなり、誤差が大きくなるので、実用化することが困難である。また、減衰するまで待つ必要があるから、必然的に計測時間が長くなるという問題もある。

【0007】これに対して、Chanceらは、光強度が十分

50

(4)

特開平6-129984

5

に減衰していない早い時間に傾斜を求めて、この値で吸収係数を近似する方法を提案した¹⁾。彼らの提案によれば、均一媒質などの単純な散乱吸収体では、誤差は10%程度になる。しかし、上記の波形が、複雑な構造をもつ実際の生体などで単調に減衰する保証はないし、散乱光によって直流光成分が増加する。これらの結果として、これらによる誤差も付加されるので、誤差はさらに大きくなる。また、個体差による誤差も避けられない。

【0008】散乱吸収体内部の吸収成分や吸収計数を求める問題が、以上のようにきわめて複雑になっている主な理由は、Patterson らが求めたように、パルス光入射に対する散乱光出力信号の波形が、散乱吸収体の中の散乱と吸収による結果、つまり散乱係数と吸収係数の両者が原因となって入射光パルスが変形させられたものであるため、散乱係数と吸収係数の影響を分離して計測することが困難な点にある。また、このことを換言すれば、吸光度(optical density)を計測する方法は、吸光度がその定義上、散乱係数と吸収係数を同格のもの(パラメータ)と見做しているので、散乱係数と吸収係数の影響を分離して、吸収係数による影響を正確に求めることが本質的に困難であるということになる。

【0009】SevickとChance²⁾は、上記のPatterson らが求めた出力信号の波形の重心、すなわち平均の遅延時間から、検出した出力光の平均光路長を求め、これが吸収係数に依存することを確認した。また、この平均光路長の変化分から内部に局在する吸収成分を計測することを試みた³⁾。彼女らの実験結果では、明らかに平均光路長が吸収に依存している。このことは、前述したTamuraらの方法¹⁾は、光路長を一定と仮定しているの、内部の吸収成分の計測ができないことになる。このSevickとChanceらの方法は、吸収に依存する平均光路長という概念を導入することによって、散乱吸収体内部の吸収情報が計測できることを強く示唆している。しかし、上記の平均遅延時間は、出力信号波形全体が明らかになって初めて求められるものであるから、だんだんと裾を引く出力光信号が十分減衰するまで待つ必要があり、計測時間が長くなる。また、上記の出力光信号は、時間分解計測している関係上、平均光路長の計測精度を向上するために、時間の計測精度を良くするとS/N比が低下する。したがって、平均遅延時間、つまり重心計算の精度に目ざと限界が生じる。また、このような重心を求める信号処理はかなり複雑になり、時間分解計測を行う装置は、通常かなり複雑、かつ大型になるので実用的でない。

【0010】以上に対して、Gratton らは、散乱吸収体の内部のイメージングに、正弦波で変調した光を利用することを提案している⁴⁾。これは、本発明の動作原理の部分で詳しく述べるように、散乱吸収体の内部を変調周波数成分の波がコヒーレントに伝搬することを利用して、彼らの報告⁵⁾では、散乱吸収体の中を伝搬するコ

6

ヒーレントな波を実験で確認しているが、実際のサンプルの光学的パラメータと理論による計算値とが一致していない。この研究は未だ基礎研究の段階であり、吸収係数や散乱係数を求める方法、吸収成分の濃度の時間的変化を計測する方法、散乱吸収体の内部をイメージングする方法、断層像を得る方法などに関する具体的な知見や手段は、まだ得られていない。

【0011】他方、Chanceは上記のGratton らの報告より以前の1989年に、変調光を利用して散乱吸収体の吸収成分の濃度を認定する(determining the concentration of an absorptive constituent in a scattering medium)方法と装置を考案し、1990年に米国特許(US patent 4,972,331)を取得している⁶⁾。彼のこの特許では、散乱吸収体の変調光入射に対する出力信号を検出し、これを基準波形(入射光の波形など)と比較して定量可能なパラメータを認定し、これから吸収成分の濃度を定置測定をするとしている。また、この特許には、2波長分光の原理を応用した方法と装置、つまり2波長の光の変調光を交互に切り換える方法と装置も含まれている。しかし、Chanceの特許では、散乱吸収体を構成する散乱成分の散乱係数、吸収成分の吸収係数、およびそれらの濃度などの光学的パラメータと、認定するパラメータ(時間、周波数、位相)との間の関係について、具体的なことを一言も述べていない。特許では、漠然と、これらの間に何らの関係があるだろうから、これを利用すると述べている。また、本願の発明では特に重要になることであるが、測定に使用した光が散乱吸収体内部のどの部分を通ってきたかについて、全然考慮していない。つまり、散乱吸収体の全域を透過した光の平均値を考えている。故に、当然ではあるが、内部に局在する吸収成分の計測が検討されていない。これらのことから、Chanceの特許で開示されていることから、吸収成分の吸収係数やその濃度の定量化が実質的に不可能である。また、散乱吸収体内部のイメージングや計測などで必要不可欠となる吸収成分の空間的分布の計測が不可能である。つまり、彼の特許に示されている方法では、どのように解釈しても、散乱吸収体内部の特定部分の吸収成分の吸収係数や濃度の定量とこれらの時間的変化の計測、吸収成分の空間的分布の計測などは不可能である。また、これらのイメージングや断層像の画像化も不可能である。

【0012】以上に対して、最近、SevickとChance⁷⁾は、前述した時間分解法と上記の変調光を利用した方法(彼らは周波数分解法と呼んでいる)で得られるパラメータ、およびこれらの間の関係について、彼ら以外の研究による解析結果も含めて総合的に検討、解析し、彼らの解析の結果を検証するための実験を行い、これらの結果を報告している⁸⁾。我々には都合が良いことに、散乱吸収体の内部の吸収情報を計測する従来の主要な方法の多くが、この報告の中で検討されている。この報告

50

は、彼らが従来から研究してきた時間分解計測法の具体的な応用に重点をおいて述べられている。すなわち、時間分解法で得られる出力光信号から平均光路長、吸収係数などのパラメータを求め、このパラメータを利用して散乱吸収体の吸収成分の濃度や吸収係数、ヘモグロビンの飽和度（酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの総量に対する酸化ヘモグロビンの濃度）などを求める方法が、具体的に示されている。なお、上記では、出力光信号波形の重心（遅れ時間）を求め、これに散乱吸収体内部の光速度を乗じて、平均光路長を計算している。また、時間分解計測法と前記の周波数分解計測法で得られるパラメータの関係が示されている。たとえば、透過周波数が低い場合には、周波数分解計測法で得られる位相差が、時間分解計測法で得られる平均光路長に比例することが示されている。以上のように、SevickとChanceらの報告では、かなり詳しく吸収情報、例えば、散乱吸収体の吸収成分の濃度や吸収係数、ヘモグロビンの飽和度などを求める方法が、具体的に示されている。ところが、このような計測法の欠点は、出力光信号の時間分解波形から吸収に関する情報を求めることにある。つまり、前にも述べたように、吸収係数を求めるための計測パラメータが平均遅延時間であるため、本質的にその計測精度が良くなりえないことである。また、信号処理演算がかなり複雑になり、信号処理時間が長くなり、装置もかなり大型になる。

【0013】なお、Gratton 以外にも、Lakowicz²⁴⁾ が、レーザー励起蛍光の減衰曲線などを計測する位相変調技術を散乱吸収体内部のイメージングに利用する試みを報告している。これは、変調光を利用するものであるが、まだ単なるイメージングにすぎず、吸収成分の吸収係数やその濃度の定量化についての検討はなされていない。

【0114】本願の発明は、上記のようなChanceの考案した方法¹⁰⁾やSerrickとChanceらの報告した方法¹¹⁾の欠点や限界を大幅に改善することが可能であると共に、散乱吸収体内部の吸収成分の分布を示すイメージや断面像の取得、およびこれらにおける吸収成分の定量などができるようにした散乱吸収体内部の吸収情報計測装置及び方法を提供することを目的とする。かかる目的は、以下に詳述するが、散乱吸収体の内部を伝搬するコヒーレントな波の観念の導入、この波に対する時間、周波数、位相、振幅などの定量可能なパラメータと散乱吸収体内部の散乱成分の散乱係数や吸収成分の吸収係数、およびそれらの濃度などの光学的パラメータとの間の関係を示す新しい知見、さらには、先に述べた散乱の影響と吸収の影響を分離して吸収の影響のみを正確に計測、あるいは信号処理演算する新しい方法の発明によって達成され

N比が小さくなるために計測が不可能であるとして、彼らの報告のp.348,A1.2項で、彼ら自らが検討解析の範囲から除外したものである。

【0016】参考文献

- 1) L.Wang, Y.Liu, P.P.Ho, and R.R.Alfano: Balistic images of Biomedical samples using picosecond optical Kerr gate, Proc. SPIE, Vol.1431, p.97-101 (1991)
- 2) M.Toida, T.Ichmura, and H.Inaba: The first demonstration of lasercomputed tomography achieved by coherent detection imaging method for biological applications, IECE Trans., Vol.E74, No.6, p.1692-1694(1991)
- 3) M.Toida, T.Ichmura, and H.Inaba: Approach to optical computer tomography for highly scattering biological subjects using an optical heterodyne method, CLEO '90, Conf. Laser and Electro-Optics, 1990 Tech. Dig.Series p.548-550(1990)
- 4) S.R.Arridge, P.van der Zee, M.Cope, and D.T.Delpy: Reconstruction methods for infra-red absorption imaging, Proc. SPIE, Vol.1431, p.204-215(1991)
- 5) I.Oda, Y.Ito, H.Eda, T.Tamura, T.Takeda R.Ahuni, K.Naqar, H.Nakagawa, and M.Tamura: Non-invasive hemoglobin oxygenation monitor and computed tomography by NIR spectrophotometry, Proc. SPIE, Vol.1431, pp.284-293(1991)
- 6) M.S.Patterson, J.D.Moulton, B.C.Wilson, and B.Chance: Application of time-resolved light scattering measurements to photodynamic therapy dosimetry, Proc. SPIE, Vol.1203, p.62-75(1990)
- 7) M.S.Patterson, B.Chance, and B.C.Wilson: Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties, Applied Optics, Vol.28, No.12, pp.2331-2336(1989)
- 8) E.M.Sevick, N.C.Wang, and B.Chance: Time-dependent photon imaging, Proc. SPIE, Vol.1599, p.273-283(1991)
- 9) J.Fishkin, E.Gratton, M.J.vande Ven, and W.W.Mantulin: Diffusion of intensity modulated near-infrared light in turbid media, Proc. SPIE, Vol.1431, pp.122-135(1991)
- 10) US Patent 4,972,331(対応する日本特許は、公開公報平2-234048)
- 11) E.M.Sevick, B.Chance, J.Leigh, S.Nioka, and M.Maris: Quantitation of time and frequency-resolved optical spectra for determination of tissue

and K. Nowaczyk: Advances in frequency-domain fluorometry; Giga Hertz instrumentation; Time-dependent photo migration and fluorescence life time imaging, Proc. SPIE, Vol.1599, p.227-243(1991)

【0017】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測装置は、(a)散乱吸収体の内部を伝搬しやすい所定波長の光の変調光を発生する光発生手段と、(b)所定波長の光の変調光をスポット状にして散乱吸収体に入射させる光入射手段と、(c)散乱吸収体の内部を伝搬して変化を受けた変調光を、散乱吸収体の外側の表面の直近においた開口を介して光検出する光検出手段と、(d)光検出手段によって光検出された信号の中から変調光を構成する一つの所定周波数成分の信号を抽出する信号抽出手段と、(e)信号抽出手段によって抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき変調光の所定周波数成分の信号とを比較して、所定周波数成分の波の散乱吸収体内部での同心球殻状でコヒーレントな伝搬とこの波を構成する所定波長の光の吸収とに關係する所定パラメータを検出するパラメータ検出手段と、(f)所定周波数成分の波が散乱吸収体内部を同心球殻状にコヒーレントに伝搬するときの吸収係数と所定パラメータとの關係を利用して、散乱吸収体の内部の吸収成分に関する第1吸収情報を演算する第1演算処理手段と、(g)第1演算処理手段で得られた複数の第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の吸収係数に関する第2吸収情報を演算する第2演算処理手段とを備えることとしている。

【0018】また、本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測方法は、(a)散乱吸収体の内部を伝搬しやすい所定波長の光の変調光を発生する第1ステップと、(b)所定波長の光の変調光をスポット状にして散乱吸収体に入射させる第2ステップと、(c)散乱吸収体の内部を伝搬して変化を受けた変調光を、散乱吸収体の外側の表面の直近においた開口を介して検出する第3ステップと、(d)第3ステップで光検出された信号の中から変調光を構成する一つの所定周波数成分の信号を抽出する第4ステップと、(e)第4ステップで抽出された信号と散乱吸収体に入射すべき変調光の所定周波数成分の信号とを比較して、所定周波数成分の波の散乱吸収体内部での同心球殻状でコヒーレントな伝搬とこの波を構成する所定波長の光の吸収とに關係する所定パラメータを検出する第5ステップと、(f)所定周波数成分の波が散乱吸収体内部を同心球殻状にコヒーレントに伝搬するときの吸収係数と所定パラメータとの關係を利用して、散乱吸収体の内部の吸収成分に関する第1吸収情報を演算する第6ステップと、(g)第6ステップで得られた複数の第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の吸収係数に関する第2吸収情報を演算する第7ステップとを備えることとしている。

(5)

特開平6-129984

10

【0019】

【作用】本発明の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置及び方法においては、生体のような散乱吸収体に変調光をスポット状に入射したとき、その変調光を構成する特定の周波数成分の波が、減衰を伴うが、コヒーレントに整然と散乱吸収体の中を伝搬し、その際に散乱吸収体内部の散乱成分や吸収成分によって変形させられた波の波形から吸収成分の影響が求められることを利用する。このとき、上記の波は、散乱吸収体の中を同心球殻状に進むと考えてよい。

【0020】本発明の装置及び方法では、まず、例えば変調光の光源と反対側の散乱吸収体の表面の近くに置いた開口をもつ光検出器等で出力光の信号を光検出し、その信号から前述の所定周波数成分の信号を抽出することによって、散乱吸収体の中を伝搬する前述の波を検出する。つぎに、この波に対応するものとして抽出された信号と、入射した元の変調光の所定周波数成分の信号とを比較して、前述の開口、即ち波の検出点における位相差 ϕ 等の定置可能な所定パラメータを検出する。この所定パラメータは、散乱吸収体の内部の吸収成分による吸収係数 μ 、と一定の關係を有するものである。この所定パラメータを適当に演算処理することで、散乱吸収体内部の吸収に関する各値の情報(第2吸収情報:散乱吸収体中の吸収係数の複素分値、特定物質の濃度等を含む)を求めることができる。

【0021】上記の所定パラメータを位相差 ϕ とした場合について具体的に説明すると、この位相差 ϕ が、散乱吸収体の内部の吸収成分による吸収係数 μ 、の平方根に逆比例するという本願の発明者の解析、実験検討による新しい知見に基づいて、散乱吸収体内部の第1吸収情報 ϕ^2 を求め、これらから、例えばヘモグロビンの飽和度、特定物質の濃度の空間分布、およびそれらの時間変化などの第2吸収情報を信号の演算処理によって求める。

【0022】さらに、本願の発明では、上記のようにして求めた吸収情報が変調光をスポット状にして入射した位置と前述の波の検出点とを結ぶ散乱吸収体内部の直線に沿う経路の線積分値であると見做して、散乱吸収体内部のイメージングやその断層像の再構成を行うこともできる。この場合、複数の光検出器を利用することもできる。

【0023】なお、散乱吸収体内部の吸収情報計測装置において、第1吸収情報を具体的に算出すること無く、直ちに第2吸収情報を演算することもできる。

【実施例】

【0024】1. 散乱吸収体内部の吸収係数計測の基本原理

生体のような散乱吸収体に、 $KHz \sim GHz$ の正弦波で変調した、生体を透過しやすい光(通常は、近赤外光がよい)を入射したときの光の振る舞いは、光拡散理論

50

(Photon Diffusion Theory)から導くことができる。この場合、変調角周波数 ω (周波数 $f = \omega / 2\pi$)の正弦波は減衰を伴うが、コヒーレントに、整然と散乱吸収体の中を伝搬する。このことは、前出のGratton ちによって理論的、実験的に確認されている²⁾。

【0025】また、上記のような変調光を構成する光子一個一個の振る舞いは、コンピュータで計算することができる。さらに、これらの光子で構成される変調光の振る舞いは、モンテカルロシミュレーション(Monte Carlo Calculation)によって、解析、実験、検討することができる。本願の発明者は、これまで、このような解析、実験、検討を行って、散乱吸収体の内部での変調光の振る舞いを明らかにしてきた。

【0026】以上のような上記のGratton ちの解析結果と、本願の発明者の解析、実験結果を総合すると、次のようになる。

【0027】光拡散方程式は、通常、図1に示すように、点光源が無限に広がる散乱吸収体の内部にあるとして解く。この場合、変調周波数成分($f = \omega / 2\pi$)の波は、散乱吸収体の中をコヒーレントに伝搬し、その波面は同心球殻状になる。

【0028】これに対して、実用装置では、本願の発明の目的の一つであるイメージング装置のように、散乱吸収体の外側の表面から変調光を入射する。この場合、光拡散方程式は、散乱吸収体の表面で境界条件を満足する必要がある。この境界条件は、散乱吸収体の外側では光の拡散が生じないということである。図2は、表面にある点光源からスラブ状の散乱吸収体に入射した変調光が散乱吸収体の内部を伝搬する様子を示す。この場合、散乱吸収体の表面の近く以外の場所では、変調周波数成分の波は、ほぼ球面波状に、コヒーレントに伝搬すると考えてよい。したがって、図2のような場合、散乱吸収体の光源側表面の近く以外の場所では、同心球殻状の球面波が伝搬するものと考えてよく、以下ではこのような球面波を考える。

【0029】さらに、図3は、散乱吸収体の表面にスポット状に変調光を入射し、散乱吸収体の中を伝搬した光子を、通常は入力アパーチャをもつ光検出器で検出し、その出力信号から変調周波数成分の信号を抽出する系の様子を示す。この場合、光検出器で検出される光子の中で、前記の変調周波数成分の波を構成するものは、図3*

*に示したような紡錘形を構成する主光路に沿って伝搬すると考えてよい。ただし、ここでいう紡錘形は、種々の太さの紡錘形、あるいは中身の詰まった紡錘形を考えている。また、図中の r は、光源から光検出器(厳密には、検出される光が散乱吸収体から出る位置)までの距離である。

【0030】したがって、上記の波を利用して検出した吸収情報は、光源と光検出点を結ぶ紡錘形の部分の吸収係数を反映したものである。そこで、この吸収情報が上記紡錘形の中心線に沿う積分値であると見做せば、X線CTに見られるような断面像の再構成ができる。

【0031】以上のことは、本願の発明者のモンテカルロシミュレーションで既に確認されている。また、変調光は、注目する周波数成分を含むものであれば、どのような波形のものであっても、上記の理論を適用することができる。例えば、繰り返しパルス光では、繰り返し周波数と同一、およびその整数倍の周波数成分の正弦波が存在するので、この中のいずれかの正弦波に対して上記の理論を適用すればよい。変調光に要求される性能は、安定な繰り返し周波数と一定の繰り返し光強度波形である。

【0032】以下においては、以上に述べた考え方に基づいて、散乱吸収体の内部の変調光の振る舞いを詳しく述べ、本願の発明で利用する計測パラメータと、計測すべき散乱吸収体の内部の吸収成分の吸収係数との関係を具体的に説明する。但し、説明を簡単にするため、正弦波変調光の場合について説明するが、上記の理由から繰り返しパルス光や繰り返し方形波光にも本願の発明が適用できることは明らかである。

【0033】2. 散乱吸収体内部の吸収成分の吸収係数計測の原理

生体のような散乱吸収体に、 $KHz \sim GHz$ の正弦波で変調した生体を透過しやすい光を、スポット状にして入射したときの光の振る舞いは、光拡散理論から導かれる下記の式で近似できる。

【0034】均一な散乱吸収体の内部に点光源があり、この点光源から距離 r の位置の時刻 t における光強度 $I(r, t)$ 【光子/sec・mm²】は、次式で表される。但し、ここでは前述した理由から、無限に広がった散乱吸収体の中を伝搬する変調波を考えている。

【0035】

$$I(r, t) = \{Sv/4\pi\alpha r\} \times [\exp\{-r(\sqrt{\mu_a}/\alpha)\}^{3/4} + \text{Mexp}\{-rA(\omega)\cos B(\omega) - j[rA(\omega)\sin B(\omega) - \omega t + \varepsilon]\}] \quad (1.1)$$

但し、

$$A(\omega) = \{[(\sqrt{\mu_a})^4 + \omega^4]/\alpha^4\}^{3/4} \quad (1.2)$$

$$B(\omega) = (1/2)\tan^{-1}(\omega/\sqrt{\mu_a}) \quad (1.3)$$

$$D = \alpha/v$$

$$= 1/3\mu_{tr}$$

(8)

特開平6-129984

13

$$= 1 / \{ 3 (\mu_s + (1-g) \mu_a) \}$$

14

(1. 4)

ここで、

S: 入射光子数 (光子/sec)

M: 変調光の変調度

 ω : 変調波の角周波数 [rad/sec] α : 光拡散定数 [mm²/sec] ε : 固定した位相項

D: 光拡散係数 [mm]

 v : 散乱吸収体内部の光速度 [mm/sec]* (屈折率 n なら、真空中の光速 $c = vn$) g : 散乱角 θ に対する $\cos \theta$ の平均値 μ_s : 光の減衰係数 [mm⁻¹] μ_a : 吸収係数 [mm⁻¹] μ_s : 散乱係数 [mm⁻¹]このとき、周波数が $f = \omega / 2\pi$ である成分 i 。 (r , t) は次式で表されることになる。

$$I_s(r, t) =$$

$$(Sv/4\pi\alpha r) M \exp \{ -rA(\omega) \cos B(\omega) -$$

$$J(rA(\omega) \sin B(\omega) - \omega t + \varepsilon) \}$$

(1. 5)

また、この (1. 5) 式で表される波の位相差 ϕ と振幅 I_s とは、次のようになる。

$$\phi = rA(\omega) \sin B(\omega)$$

(1. 6)

$$I_s = (Sv/4\pi\alpha r) M \exp \{ -rA(\omega) \cos B(\omega) \}$$

(1. 7)

本願の発明では、計測対象として生体などを考えている

★考える。

ので、下記の値を標準的な生体のパラメータの値として★

【0038】

$$\mu_s = 0.01 \text{ mm}^{-1}$$

(1. 8)

$$\mu_a = 3 \text{ mm}^{-1}$$

(1. 8)

$$g = 0.85$$

(1. 8)

$$(1-g)\mu_s = 0.45 \text{ mm}^{-1}$$

(1. 8)

$$n = 1.33$$

(1. 8)

$$v = 3 \times 10^{11} / 1.33$$

$$= 2.26 \times 10^{11} \text{ mm/sec}$$

(1. 8)

$$v\mu_s = 2.26 \times 10^9$$

$$= 2\pi \times 3.6 \times 10^8 \text{ sec}^{-1}$$

(1. 8)

すると、 $\mu_s \ll (1-g)\mu_s$ であるから、次式が得ら

★30

れる。

$$A(\omega) = \{ 3(1-g)\mu_s/v \}^{1/2} [(v\mu_s)^2 + \omega^2]^{1/4}$$

(1. 9)

$$B(\omega) = (1/2) \tan^{-1} (\omega/v\mu_s)$$

(1. 10)

ここで、 ω は $v\mu_s$ に対して種々の値をとるので、以下 ◆【0040】 (1) $\omega \ll v\mu_s$ の場合では、 ω の値が含まれる範囲を分けて解析する。 ◆ 変調周波数が、 $f = 100 \text{ MHz}$ であるとすれば、

$$\omega/v\mu_s = 6.28 \times 10^8 / 2.26 \times 10^9 \text{ sec}^{-1} = 1/3.6$$

となる。

* $\sin B(\omega) = (\omega/2v\mu_s)$ 【0041】したがって、 $f = \omega/2\pi \leq 100 \text{ MHz}$ $\cos B(\omega) = 1$ ε を考えれば、 $\omega \ll v\mu_s$ となるから、

となり、次式が得られる。

$$A(\omega) = \{ 3(1-g)\mu_s\mu_a \}^{1/2}$$

*40 【0042】

$$\phi = (\sqrt{3}\omega r/2v) \times$$

$$[(1-g)\mu_s/\mu_a]^{1/2}$$

(1. 11)

$$I_s = \{ 3SM(1-g)\mu_s/4\pi r \}$$

$$\exp \{ -r \{ 3(1-g)\mu_s\mu_a \}^{1/2} \}$$

(1. 12)

(2) $\omega \approx v\mu_s$ の場合

*2である。したがって

このときは、 $f = \omega/2\pi \approx v\mu_s/2\pi = 360 \text{ MHz}$ ※

$$A(\omega) = \{ 3(1-g)\mu_s \}^{1/2} (\omega/v)^{1/2} (2)^{1/4}$$

$$\sin B(\omega) = \sin(\pi/8)$$

となり、次式が得られる。

★ ★【0043】

$$\phi = 0.91 \times$$

(9)

特開平6-129984

15

16

$$\begin{aligned} & (\sqrt{3}\omega r/2v) \times \\ & [(1-g)\mu_s/\mu_e]^{1/4} \end{aligned} \quad (1.13)$$

また、振幅 I 、も同様にして求められるが、以下では省略する。 *このときは、 $f = \omega/2\pi \gg \nu\mu_e/2\pi = 360\text{MHz}$ である。したがって

【0044】(3) $\omega \gg \nu\mu_e$ の場合

*

$$\begin{aligned} A(\omega) &= [3(1-g)\mu_s]^{1/4} (\omega/\nu)^{1/2} \\ \sin B(\omega) &= \sin \left[(1/2) \tan^{-1} \{ \omega/\nu\mu_e \} \right] \\ &= \sin \left[(1/2) \left\{ (\pi/2) - \cot^{-1} \{ \omega/\nu\mu_e \} \right\} \right] \\ &= \sin \left[(1/2) \left\{ (\pi/2) - \tan^{-1} \{ \nu\mu_e/\omega \} \right\} \right] \\ &= \sin \left[(\pi/4) - (\nu\mu_e/2\omega) \right] \\ &= (1/\sqrt{2}) [1 - (\nu\mu_e/2\omega)] \\ &= (1/\sqrt{2}) \end{aligned}$$

となり、次式が得られる。

※ ※ 【0045】

$$\Phi = (3\omega/2\nu)^{1/4} r [(1-g)\mu_s]^{1/4} \quad (1.14)$$

したがって、 $\omega \gg \nu\mu_e$ のときは、位相差 Φ は μ_s に関係ない値になるから、吸収情報の計測はできない。しかし、ここで注意すべきことは、 $\omega \gg \nu\mu_e$ のとき、

(1.14)式から $(1-g)\mu_s$ の値が求められることである。

【0046】(4) 誤差の検討

次に(1.11)式で近似したときの誤差を検討する。そのため、まず(1.11)式と(1.13)式を比較すると、係数だけが異なり、(1.11)式で与えられる位相差に対する(1.13)式で与えられる位相差の比は、0.91である。したがって、上記(1)で $\omega \ll \nu\mu_e$

$$\Phi^* = (3\omega^* r^* / 4\nu^*) \times [(1-g)\mu_s/\mu_e] \quad (1.15)$$

以上から、「本願の発明で計測する位相差 Φ は、実用上考えられる角周波数 ω ($\omega \leq \nu\mu_e$ 、 $\approx 360\text{MHz}$)の範囲で、吸収係数 μ_e の平方根に逆比例する、または吸収係数 μ_s は、位相差 Φ の平方 Φ^2 に逆比例する」ことが明らかになった。また、振幅 I についても、ほぼ同様に計算できるが、詳しい説明は省略する。

【0049】本願の発明では、以上のように、吸収係数 μ_s と簡単かつ明解な関係にある Φ 、 Φ^2 などを利用して散乱吸収体内部の吸収情報を求める。また、これらの☆

$$\mu_{s1} = \mu_{s1} \text{ のとき、} \Phi = \Phi_1, (1-g)\mu_s = (1-g)\mu_{s1}, r = r_1,$$

$$\mu_{s2} = \mu_{s2} \text{ のとき、} \Phi = \Phi_2, (1-g)\mu_s = (1-g)\mu_{s2}, r = r_2$$

であると仮定する。但し、 μ_e の変化と g の変化は等価であるため、上記では g の変化が μ_{s1} および μ_{s2} に組み込んである。したがって、上記では、 μ_s と g のいずれ◆

$$\mu_{s1} = 3\omega^4 r_1^{-1} (1-g)\mu_{s1}/4\nu^1 \Phi_1^{-2} \quad (1.16)$$

$$\mu_{s2} = 3\omega^4 r_2^{-1} (1-g)\mu_{s2}/4\nu^2 \Phi_2^{-2} \quad (1.16)$$

となるから、

$$\mu_{s2}/\mu_{s1} = (\Phi_1/\Phi_2)^2 (\mu_{s2}/\mu_{s1}) (r_2/r_1)^2 \quad (1.17)$$

$$\begin{aligned} \mu_{s2} - \mu_{s1} &= (3\omega^4/4\nu^2) \times \\ & \left[\{ (1-g)\mu_{s1} r_2^{-2} / \Phi_1^{-2} \} - \right. \end{aligned}$$

★ $\nu\mu_e$ の条件下で求めた(1.11)式は、 Φ に対して9%の誤差を許すとすれば、 $\omega = \nu\mu_e$ 近辺まで適用できることになる。

【0047】さらに重要なことは、後述するような位相差や位相差の平方の比を考える場合(後述の(1.17)、(1.19)式参照)には、比を求める演算によって上記の係数が消去されるため、(1.11)式が、そのまま $\omega \approx \nu\mu_e$ までの範囲の ω に対して適用できる。以上から、今後は(1.11)式、あるいは次式を用いる。

【0048】

30☆ Φ 、 Φ^2 などは、計測値、すなわち検出信号から容易に定量化することが可能な基本パラメータでもある。さらに後で説明するように、異なる条件下で求めたこれらのパラメータの間の演算、例えば商演算によって、簡単に散乱の影響を消去することができる。

【0050】(5) 吸収係数の比の計測

いま、異なる波長の光による計測、あるいは異なる時間や場所での計測によって、

◆ g が変化したと考えてよい。

【0051】すると、(1.15)式から

(10)

特開平6-129984

17

18

$$\{ (1-g) \mu_{s1} r_1^2 / \phi_1^2 \} \quad (1.18)$$

となる。

【0052】生体では一般に、波長が少し異なる近赤外光に対して、

* $\langle 1-g \rangle \mu_s = \langle 1-g \rangle \mu_{s1} = \langle 1-g \rangle \mu_{s2}$ であることが多く、 $r_1 = r_2 = r$ とすれば (1.17) 式及び (1.18) 式は、

$$\mu_{s2} / \mu_{s1} = (\phi_1 / \phi_2)^2 \quad (1.19)$$

$$\mu_{s2} - \mu_{s1} = (3\omega^2 r^2 \langle 1-g \rangle \mu_s / 4v^4) \times \{ (1/\phi_2^2) - (1/\phi_1^2) \} \quad (1.20)$$

となる。この関係を利用した計測法は、よく知られている2波長分光法と等価になり、本願の発明でも下記のように同様の計測が可能となる。

【0053】ここで、(1.19)式では散乱成分の影響、および距離 r の影響が除去されていることに注意する必要がある。つまり、位相差の平方の比は吸収係数の逆比になる。このような関係は、本願の発明の吸収成分の定量、ヘモグロビンの飽和度等の計測に利用される。また、上記の μ_{s1} / μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ は、変調光を散乱吸収体にスポット状に入射した点と光検出点とを結ぶ直線に沿う μ_{s1} / μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ の平均値である。したがって、これらの値が上記の直線に沿った線積分値であると見做せば、簡単なイメージングができる。また、X線CTに見られるような画像再構成を行って、 μ_{s1} / μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ に関する断面像を得ることができる。またさらに、同様の処理によって、ヘモグロビンの飽和度、吸収成分の分布などのイメージングや断面像再構成などができる。

【0054】(6) 本願の発明と前述したSevickとChanceらの報告¹¹⁾との相違点

ここで、前述したSevickとChanceらの報告¹¹⁾で述べられていることと、本願の発明に使用する上記の基本事項との相違点などを説明しておく。

【0055】まず第1に、SevickとChanceらは、周波数分解計測法における位相差、つまり上記の ϕ が、変調周波数

$$f_m = (f/2) (r/v) \{ (1-g) \mu_s / \mu_s \}^{1/2}$$

但し、式の中の記号は本願の発明の説明に合わせてある。

【0058】ここで、この式と、前に導出した (1.11) 式を比較すると、

$$\phi = \omega t_m = 2\pi f t_m$$

となり、本願の発明で計測する ϕ は、時間分解計測法で計測する t_m の $2\pi f$ 倍になっている。

【0059】また、フルスケールに対する最小計測可能量の比で考えた分解能は、一般に位相計測の方がナノ秒域の時間分解計測より明らかに優れているから、本願の発明の優位性は自明である。

【0060】次に、SevickとChanceらは、変調周波数が極めて高い領域、つまり、 $\omega \gg v\mu_s$ の領域のみ解析を行っている ($\omega \ll v\mu_s$ の領域は前記の理由で捨てている)。また、彼らは、この演算処理式を参考文献¹¹⁾のA1.4節(P.348~349)で詳しく解析しているが、式の導出の途中に誤りがあり、結果も正しくな

* 波数が低い場合、つまり $\omega \ll v\mu_s$ のとき、時間分解計測法で求めた平均光路長にほぼ等しいことを述べてい

る。ところが、前述したように、時間分解計測法では、まず最初に、平均の遅延時間(出力信号波形の重心位置)を求め、次にこの値と散乱吸収体中の光速との積を計算して、平均光路長を求めている。この場合、計測データから直接に求められるパラメータは、平均の遅延時間であり、吸収成分の量、あるいは濃度によって変化する遅延時間は、極めて小さい量になる。例えば μ_s が10%変化した場合、平均の遅延時間2.5nsに対する遅延時間の変化量は約5%、つまり100ps程度になる。このような時間差は、通常の時間分解計測装置で計測することが困難である。また、生体などの散乱吸収体に対する最大光入射強度には制限があるため、時間分解波形は一般にSN比が十分でなく、上記のような小さい時間差を求めることが困難である。このようなことから、彼らが結論付けたこと、つまり、平均の遅延時間の変化から計算される平均光路長の変化の基について吸収係数などを求めることは不可能であるということは、妥当である。

【0056】なお、彼らの時間分解計測法で得られる平均の遅れ時間 t_m は、出力光信号の時間波形を示すPattersonの式⁹⁾から導出され、次式のようになる。

【0057】

い。さらに、SevickとChanceの報告には、散乱吸収体の内部の吸収成分の空間分布の計測やイメージング、断面像を計測することは何も示されていない。

【0061】他方、本願の発明は、既に述べたように、 $\omega \ll v\mu_s$ から $\omega \approx v\mu_s$ までの広い範囲に適用することが可能である。また、吸収係数の演算処理に際して、吸収係数 μ_s が位相差の平方 ϕ^2 に逆比例するという、きわめて簡単な関係を利用している。さらに、位相差は計測データから容易に求められる値であり、計測制度が優れ、計測誤差も小さくなる。その上、後述するような異なる条件下で求めた位相差の比を求める演算によって、散乱成分の影響を除去することができ、散乱吸収体の内部の吸収成分の空間分布の計測やイメージング、断面像などを計測することも可能になる。

【0062】3. 吸収係数の計測すでに述べたように、(1.11)、(1.15)式によって、吸収係数と位相差の関係が与えられる。また、波長の異なる光や時間

50

あるいは場所の異なる計測では、(1. 17)～(1. 20)式の関係を利用して種々の計測を行うことができる。以下では、それらの中の代表例について、計測の原理を説明する。また、これらの計測装置の具体的な構成例は後の実施例の部分で詳しく述べる。

【0063】(1)ヘモグロビンの飽和度の計測
哺乳類の脳における吸収成分の主なもの、水、チトクローム(cytochrome)、酸化および還元ヘモグロビンである。近赤外線領域での水とチトクロームの吸収は、酸化および還元ヘモグロビンに対して、ほぼ無視することができる程度に少ない。また、酸化および還元ヘモグロビンは、図4に示すように、吸収スペクトルが異なる。さらに、頭蓋骨は、近赤外線に対して、散乱体と考えてよい。

【0064】以上に対して、いま、波長 λ_1 と λ_2 の2種の光の変調光を考へて、その基本周波数成分の波を考へる。すると、 λ_1 と λ_2 に対する吸収係数 μ_{a1} と μ_{a2} は、ランバート・ベア(Lambert-Beer)則によって、次式が成立する。

$$\begin{aligned}\mu_{a1} &= \epsilon_{nb,1} [Hb] + \epsilon_{abo,1} [HbO] \\ \mu_{a2} &= \epsilon_{nb,2} [Hb] + \epsilon_{abo,2} [HbO]\end{aligned}$$

但し、

$\epsilon_{nb,1}$:還元ヘモグロビンの波長 λ_1 に対するモル吸収係数($\text{mm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)

$\epsilon_{abo,1}$:酸化ヘモグロビンの波長 λ_1 に対するモル吸収係数($\text{mm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)

$\epsilon_{nb,2}$:還元ヘモグロビンの波長 λ_2 に対するモル吸収係数($\text{mm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)

$\epsilon_{abo,2}$:酸化ヘモグロビンの波長 λ_2 に対するモル吸収係数($\text{mm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)

[Hb]:還元ヘモグロビンのモル濃度[M]

[HbO]:酸化ヘモグロビンのモル濃度[M] *

$$\begin{aligned}(\mu_{a1} - \mu_{a2}) / (\mu_{a2} - \mu_{a1}) &= [(\epsilon_{nb,1} - \epsilon_{nb,2}) + Y(\epsilon_{abo,1} \\ &- \epsilon_{abo,2} - \epsilon_{nb,1} + \epsilon_{nb,2}) + K(a_1 - a_2)] / [(\epsilon_{nb,2} - \epsilon_{nb,1}) + \\ &Y(\epsilon_{abo,2} - \epsilon_{abo,1} - \epsilon_{nb,2} + \epsilon_{nb,1}) + K(a_2 - a_1)]\end{aligned}$$

但し、 $K = 1 / ([Hb] + [HbO])$ となる。したがって、 $(a_1 - a_2) \approx (a_2 - a_1) \approx 0$ であれば、前記と全く同様にして、飽和度Yを求めることができる。

【0072】なお、上記の条件 $(a_1 - a_2) \approx (a_2 - a_1) \approx 0$ は、計測対象である生体などに対して波長をうまく選べば実現できる。

【0073】(3)吸収成分の時間的変化の計測
前記(1)、(2)の例に示したような計測を異なる時間に行って、それらで得られる値の差を求めれば吸収成分の時間的な変化を計測することができる。また、波長を選択して、散乱体の中に単一の吸収成分があると見做せる状態にしたときは、前述の式はさらに簡単になることが明らかである。

*である。

【0066】ここで飽和度Yは、 $Y = [HbO] / ([Hb] + [HbO])$

であるから、次式を得る。

【0067】

$$\mu_{a1} / \mu_{a2} = (\epsilon_{nb,1} + Y(\epsilon_{abo,1} - \epsilon_{nb,1})) / (\epsilon_{nb,2} + Y(\epsilon_{abo,2} - \epsilon_{nb,2}))$$

他方、同一のセットアップで計測すれば距離rが同一になるから、(1. 19)式より、

$$\mu_{a1} / \mu_{a2} = (\phi_1 / \phi_2)^2$$

である。したがって、既知のパラメータ $\epsilon_{nb,1}$ 、 $\epsilon_{abo,1}$ 、 $\epsilon_{nb,2}$ 、 $\epsilon_{abo,2}$ および測定値 ϕ_1 と ϕ_2 から、Yが算出される。

【0068】また、 $\mu_{a1} \approx \mu_{a2}$ のときは、この比を別の測定あるいは指定によって与えると、Yが求められる。この場合、 $\omega \gg \nu \mu$ なる値の ω をもつ変調光で計測して、(1. 14)式から $(1 - \nu) \mu$ を求めてもよい。

【0069】なお、酸化、および還元ヘモグロビンに対して吸収が同一になる波長($\approx 800 \text{ nm}$, isosbestic wavelength)を使用するならば上記の式はさらに簡単になる。

【0070】(2)バックグラウンド吸収がある場合
生体などでは、バックグラウンドの吸収が無視できない場合がある。この場合は、波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 に対するバックグラウンド吸収を、それぞれ a_1 、 a_2 、 a_3 とすれば、ランバート・ベア則によって次式が成立する。

【0071】

$$\mu_{a1} = \epsilon_{nb,1} [Hb] + \epsilon_{abo,1} [HbO] + a_1$$

$$\mu_{a2} = \epsilon_{nb,2} [Hb] + \epsilon_{abo,2} [HbO] + a_2$$

$$\mu_{a3} = \epsilon_{nb,3} [Hb] + \epsilon_{abo,3} [HbO] + a_3$$

この式を整理すると、

【0074】(4)イメージング

前にも述べたように、上記の(1)～(3)で得られるような吸収情報の計測値は、スポット状の変調光入射位置から光検出点に至る直線に沿った散乱吸収体内部の吸収情報の線積分値であると見做せる。したがって、比較的薄い(距離rが短い)散乱吸収体に対して、上記のような計測を多箇所で行えば、2次元分布の計測、つまりイメージングができる。この場合、複数の光検出器を利用することもできる。

【0075】この場合、距離rで正規化した値を用いる方が便利であり、このrは一般の測距装置によって簡単に測定することができる。

【0076】最も簡単なイメージングは、散乱吸収体内部の吸収係数の分布の画像化であろう。これは、ある計

(12)

特開平6-129984

21

測位置での位相差を基準として、(1.17)あるいは(1.19)式によって、他の位置の位相差との比の平方を求めて、各位置の画像データとすればよい。距離 r が変化する場合は、前記と同様に距離 r で正規化した吸収係数を用いる。

【0077】(5) 断層像の計測

散乱吸収体の断面に沿う方向の多点計測を行って、上記の(1)～(3)のようにして得られたデータを用いて、X線CTの場合と同様に、断層像を求めることができる。この場合にも、距離 r によって正規化した係数を利用する。

【0078】また、前記(4)に述べたように、ある基準位置の吸収係数に対する他の各位置の吸収係数の比を求めて、吸収係数分布の断層像を再構成することもできる。この場合にも、距離 r によって正規化した吸収係数の値を使用する。

【0079】(6) 計測装置の構成例

図5は、本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測装置の具体的な構成例を示す。光源は特定の2種の波長の変調光を発生する。光源からの変調光は、波長選択された後、いずれか所望の波長の変調光として計測対象である散乱吸収体の表面の一点に入射する。散乱吸収体内を伝搬してきた光は、光源の反対側に設けられるとともに、変調光の入射点に対向する位置(光検出点)に微小受光面をもつ光検出器によって検出される。第1のユニットは、光検出器の信号から変調光を構成する一つの周波数成分、例えば基本周波数成分の正弦波を抽出し、これと光源と同相した参照信号(正弦波)とを比較して、伝搬した波に関するパラメータ、例えば位相差を求める。つぎに、第2のユニットは、このパラメータに基づいて第1吸収情報と第2吸収情報とを演算する。具体的には、パラメータである位相差が散乱吸収体内部の吸収係数の平方根に逆比例することを利用して、吸収係数に比例する信号Aを演算によって求める。つぎに、他の波長の変調光に対して、前記と同様に、吸収係数に比例する信号Bを求める。これらの信号AとBはともに第1吸収情報である。この信号AとB、および上記の2種の波長に対する即知の光学的パラメータから、散乱吸収体内部の第2吸収情報、例えば前記に述べたようなヘモグロビンの飽和度を示す信号を演算処理によって求める。

【0080】また、散乱吸収体に対する変調光の入射点と光検出点の位置を走査(図示せず)させて、散乱吸収体の各部のヘモグロビンの飽和度を求めて、フレームメモリ(図示せず)に蓄積し、これをテレビ方式で読み出せば、飽和度の分布を示す画像が得られる。この場合には、変調光の入射点と光検出点の間の距離 r を計測して、上記の吸収に比例する信号と r の商を求めて正規化したものを用いる。

【0081】また、バックグラウンド吸収がある場合には、前記に述べたように、3種の波長の変調光に対し

22

て、上記と同様の計測を行えばよい。さらに、前記に説明したような正規化した吸収係数の分布を計測するイメージングや断層像の再構成もできる。

【0082】吸収情報計測装置の各部の構成についてより具体的に説明する。

【0083】変調光は、図6に示すように、レーザダイオードの電流変調(図6(a))、2つのCWレーザーのビート(図6(b))、光変調器(図6(c))などを利用して発生する。この変調光を生体などの散乱吸収体に入射するためには、集光レンズ(図7(a))、光ファイバー(図7(b))、ピンホール(図7(c))等を利用する方法の他、望カメラのように体内から入射する方法(図7(d))などがある。

【0084】波長の異なる変調光の選択は、図8に示すように、ミラーによる切り替え(図8(a))、光スイッチによる切り替え(図8(b))などを利用する。また、波長の異なる変調光を同軸状にして、光入射点の直前、あるいはそのまま平行して散乱吸収体に入射して光検出器の直前で、波長選択フィルタを利用して切り換える方法もある。

【0085】散乱吸収体の中を伝搬して変化した変調光の検出手段は、図9に示すように、直接光検出(図9(a))、光ファイバーやレンズを介して検出する方法(図9(b))、(c))、特定の周波数成分をヘテロダイン検出する方法(図9(d))などがある。

【0086】また、特定周波数成分の信号の検出手段は、図10に示すように、狭帯域アンプによる方法(図10(a))、ロックインアンプによる方法(図10(b))、ヘテロダイン型ロックインアンプによる方法(図10(c))などがある。

【0087】イメージングのための走査手段には、図11に示すように、光源-光検出器のペアを走査する方法(図11(a))、測定対象である散乱吸収体を移動する方法(図11(b))などがある。また、断層像を計測するような場合には、X線CTに見られるような散乱吸収体、あるいは光源-検出器のペアの回転走査が必要であり、並進走査と併用することもできる。さらに、図12に示すように、複数個の光検出器 D_1 、 D_2 、...で散乱吸収体内部を同心殻状に伝搬する波を検出する方法もある。

【0088】以上で説明した変調光の選択、検出、走査等は、光源が繰り返しパルスが発生する場合であっても全く同じになる。

【0089】さらに、散乱吸収体中のヘモグロビンの飽和度その他の吸収情報、その断層像などの演算処理は、メモリ、ディスプレイなどを備えるコンピュータ装置によって高速で実行される。

【0090】4. 具体的な実施例

(1) 第1の実施例

本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測装置を具体

50

化した第1の実施例を図13に示す。

【0091】レーザーダイオード(LD)などを利用した光源2は、変調光 $i = I_0 \cdot (1 + M \cos \omega t)$ を発生する。ここで、 M は変調度、 ω は角周波数($\omega = 2\pi f$)、 t は時間である。光源の光の波長は、計測対象に応じて適宜選ぶ必要がある。一般に生体では、ヘモグロビンなどの吸収の関係から600nm以上の波長の光が透過しやすい。また、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンでは、前出の図4に示したように、分光透過率が異なるから、波長を選ぶことによって、これらを分離して識別することができる。また、両者に対する吸収が同一になる波長(isosbestic wavelength)を利用すれば、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの和が計測できる。変調周波数 $f = \omega / 2\pi$ については、 f が高いほうがイメージング等の空間解像度が向上するが、減衰が大きくなる。また、発光源には、LDの他にHe-Neレーザーなど種々のものを使用できる。しかし、変調光を作る必要があるため、変調機構や回路が簡単になるものを選ぶほうが得策である。また、前述したようにパルス光源でもよい。

【0092】変調度は大きいほうが良いが、小さくても本質的な問題はない。むしろ上記の変調装置の構成上の得失から決定した方がよい。光源にLDを用いる場合には、1MHz〜1GHzの変調光が簡単に作れる。これは光通信などの分野で利用されている方法で、単に、LDの励起電流を1MHz〜1GHzの正弦波で変調するだけでよい。1GHz以上になると、周波数特性の良いLDと高周波回路が必要になる。また、He-Neレーザーなどでは、2個のレーザーの共振器長に差を持たせ、2本のレーザービームを合成することで、差周波数のビート信号が容易に得られるので、これを利用することができる。

【0093】以上に説明した光源からの変調光は、光ファイバー4を通して、散乱吸収体である計測対象22に入射される。この場合、コリメート光をレンズで集光して入射してもよいし、コリメート光をアパーチャを介して入射してもよい。つまり、散乱体の中では拡散長 l_s が小さく、たとえば生体では1〜3mmであり、入射光は光軸方向に l_s 進むまでに、ほぼ完全に散乱する。したがって、 l_s 以後の所では、入射光の方向性の影響がなくなってしまう。よって、数mm以上の厚さの被写体を考えれば、入射光は、小さい点に入射するという条件を満足すれば充分となる。

【0094】光ファイバー4と計測対象22の間の空間は、図13の実施例の図面では微小になっている。しかし実際には、これを大きくして、この空間に、計測対象22とほぼ等しい屈折率をもち、かつ、ほぼ等しい散乱係数をもつ液状物体やゼリー状物体等(以下インターフェイス材と呼ぶ)を満たしておいてもよい。図14はインターフェイス材の有無を比較したもので、図14

(a)が光ファイバーを直接計測対象22に接触させた場合を示し、図14(b)がインターフェイス材を介在させた場合を示す。図14(b)の場合では、前出の(1.5)式で示される変調周波数成分がこの空間を満すインターフェイス材の中をコヒーレントに伝播して計測対象22に入射してゆくから、使用上の問題は生じない。

【0095】光検出器8は有効受光面を制御するためにアパーチャ6を設けている。アパーチャ6は光を通さない板に穴をあけたものでよいが、光ファイバーや光ガイドで受光して光検出器に導く場合には、光ファイバー等の端面が実効的なアパーチャとなる。但し、いずれの場合にも、受光面以外の所に入射してくる光を吸収するような構造にしておくことが望ましい。また、光検出用のアパーチャ6と計測対象22との間に前記インターフェイス材を入れてもよい。

【0096】光検出器8には光電子増倍管のほか、光電管、フォトダイオード、アバランシェフォトダイオード、PINダイオード等あらゆる種類の光検出器が使用できる。光検出器の選択に際しては、変調周波数成分の検出が可能な周波数特性をもち、かつ、分光感度特性が入射光に対して充分であればよい。また、出力光が微弱になるときは、高感度の光検出器を用いる。

【0097】光検出器の出力信号は、ロックインアンプ10に入力される。このロックインアンプ10は、光検出信号の中から変調周波数成分の信号を正確に取り出して、位相差や振幅を測定することができる。図15は、このロックインアンプの主要部の構成を示す。

【0098】ロックインアンプは、雑音に埋もれた経返し微小信号の中から、参照信号と同一周波数で、一定の位相関係にある成分のみを精度良く選択検出することができる装置である。入力微小信号を狭帯域増幅し、これを乗算器で同期整流(位相敏感検出、phase sensitive detectionとも呼ぶ。)してその積分値を出力する。参照信号は、入力信号に同期した信号であれば何でもよく、本実施例の場合には、変調光を発生するときに用いる変調信号、あるいは変調光を受光して得た信号を用いる。

【0099】このようなロックインアンプの各信号の波形を図16に示す。ここに、図16(a)は入力信号を示し、図16(b)は狭帯域増幅器の出力を示し、図16(c)は位相回路の出力を示し、図16(d)は乗算器の出力を示し、図16(e)は積分器の出力を示す。ロックインアンプを用いた検出系のSN比は、系の等価雑音帯域幅 Δf で決まり、参照信号 $(\Delta f)^{1/2}$ に逆比例する。このロックインアンプでは、図17に示すように、参照信号(図17(b))に対して位相が ϕ だけ遅れた信号 $\sin(\omega t - \phi)$ (図17(a))に対応する出力は、 $A \cos \phi$ となる(図17(c))。但し、 A は定数である。

(14)

特開平6-129984

25

26

【0100】市販のロックインアンプは、数MHzまで応答する。数MHz～1GHzのロックインアンプについては、動作原理は同じであるが、高速応答の電子デバイスを用いてこれを構成する必要がある。また、数MHz～100GHzの領域では、図15の狭帯域増幅器の前端にヘテロダイン増幅器を設けることが一般的である。これは、ヘテロダイン型ロックインアンプとよばれる。このヘテロダイン型ロックインアンプについてはすでに述べた図10(c)にその構成を記載している。ヘテロダイン増幅器は、入力信号を入力信号と局部発振器の周波数の差の信号に変換するもので、この差の信号、つまり、中間周波数が数MHz以下となるようにして、これを前述のロックインアンプの入力とするものである。この場合、参照信号は、この中間周波数と同相した信号を用いる。

【0101】また、通常のロックインアンプでは、直交する2成分に分けた振幅($\sin \phi$ と $\cos \phi$)、位相差 ϕ も出力される。このような出力を出す機能は、図13の中で、ロックインアンプ10の中のパラメータ検出器回路12として表示されている。本実施例では、上記パラメータのうち、位相差 ϕ を利用する。

【0102】この位相差 ϕ は、測定対象を伝搬した変調光の位相遅れ、即ち前出の(1, 11)および(1, 15)式の位相差 ϕ に対応する。これらの式に示すように、位相差 ϕ は散乱吸収体内部の吸収係数 μ 、の平方根に逆比例し、距離 r に比例している。この場合 r が一定値であるとするから、演算処理回路15では、 r を定数として第1吸収情報である位相差の平方 ϕ^2 を演算する(演算処理1)。この ϕ^2 は、次段に設けた演算処理回路16に入力される。

【0103】つぎに、同様の計測を上記とは別の時刻、例えば上記の計測から1秒後に同一配置で行なって、位相差 ϕ を求めて ϕ^2 を演算し、演算処理回路16に出力する。

【0104】演算処理回路16では、 ϕ^2 を基準値として、第2吸収情報である比 ϕ^2/ϕ_0^2 を演算する(演算処理11)。ところが、2つの時刻で散乱成分の影響、つまり $(1-g)\mu$ 、が同じであるとすれば、 ϕ^2/ϕ_0^2 は距離 r が一定であるから(1, 15)式から $\phi^2/\phi_0^2 = \mu_{s1}/\mu_0$ となる。つまり、吸収係数の変化が求まる。以上のような計測を連続して行えば、吸収係数の変化が基準値に対する比として計測できる。演算処理回路16はこれらの値をメモリーに記憶する機能を持ち、表示記憶装置18はこれらを表示記憶するものである。また、上記 $(1-g)\mu$ 、が異なる場合は、その測定値あるいは推定値を用いて上記 ϕ^2/ϕ_0^2 が求められる。

【0105】さらに、図13に示した実施例で、計測対象2である散乱吸収体に対して、変調光の入射点と光検出点のペアを走査または移動(図示せず)させること

もできる。この場合、前記の計測が異なる時刻に異なる場所で行なわれたことになる。いま、異なる場所での計測距離 r が同一であり、計測対象が定常状態にあるものとすれば、(1-19)式から ϕ^2/ϕ_0^2 は μ_{s1}/μ_0 に等しくなる。つまり、基準位置の吸収係数 μ_0 に対するほかの位置の吸収係数 μ_{s1} の比が計測できる。したがって、多くの位置で上記のような計測を行えば、吸収係数の分布が測定できる。

【0106】上記では、距離 r が一定としたが、これが場所によって変化する場合には、光検出器8と連動して距離 r を測定する測距器20を利用すれば良い。測距器20の出力信号は、演算処理回路15に入力され、そこで位相差と距離 r の商を求めて、位相差を正規化しておく。このようにすれば、場所によって距離 r が変化する場合でも、吸収係数分布を計測することができる。

【0107】(2)第2の実施例

図18は、第2の実施例の散乱吸収体内部の吸収情報計測装置であって、ヘモグロビンの飽和度を計測するものである。第1の実施例では、一つの波長の光の変調光を用いたが、第2の実施例では2種類以上の波長の光の変調光を用いる。その他の構成は第1の実施例と同じである。

【0108】光源2は、2種類上の波長の光の変調光 $I = I_0(1 + M \cos \omega t)$ を発生する。但し、参照番号は第1の実施例のものと同様とした。この波長の異なる変調光は、個別の変調光発生器で発生すればよく、これらについては第1の実施例で説明した方法がそのまま適用できる。

【0109】つぎに、波長選択装置3で、上記の中から一つの波長の光の変調光を選択する。ここでは、ミラーを利用して変調光を選択しているが、前述したように光スイッチを利用してもよい。

【0110】選択された変調光は、光ファイバー4を介して計測対象2である散乱吸収体に入射される。この場合も、第1実施例と同様に、計測対象2と光ファイバー6との間、および計測対象2とアパーチャ付光検出器8との間に、インターフェース材を挿入してもよい。

【0111】この実施例では、アパーチャの付いた光検出器を用いている。この光検出器やアパーチャも前記と同様に種々の他の構成が利用できる。

【0112】光検出器の出力は、第1実施例と同様に、ロックインアンプ10に入力され、そこで、変調周波数成分の信号が抽出され、位相差 ϕ が検出される。ここで、添字は変調光の光の波長 λ を表わす。

【0113】この位相差 ϕ は、前出の(1, 11)式に示すように、散乱吸収体内部の吸収成分の吸収係数 μ_{s1} の平方根に逆比例し、距離 r に比例する。演算処理回路15は、この ϕ を用いて、第1吸収情報である ϕ^2/ϕ_0^2 を演算する(演算処理1)。但し、 $(1-g)$ は

50

(15)

27

定数として取扱う。つぎに、波長の異なる光の変調光を波長選択器3で選択し、上記と同様の計測を行なって、演算処理回路15で、波長 λ_1 に対する位相差から ϕ_1/r_1 、波長 λ_2 に対して ϕ_2/r_2 を演算する。

【0114】演算処理回路16は、上記の演算結果、および既知のパラメータから、前に述べた方法によって、第2吸収情報であるヘモグロビンの飽和度を演算し出力する（演算処理11）。

【0115】なお、計測点が固定している場合には、演算処理回路15の演算で r を定数として取扱ってよい。

【0116】さらに、上記の計測を時間的に連続して、何度も繰り返せば、ヘモグロビンの飽和度の時間的変化が計測できる。

【0117】またさらに、計測対象と、変調光の入射点—光検出点のペアとの位置関係を走査する適当な手段（図示せず）を利用すれば、前記の実施例と同様に、ヘモグロビンの飽和度の空間分布の計測、つまり、イメージングができる。

【0118】（3）第3の実施例

図19は、第3実施例の散乱吸収体内部の吸収情報計測値であって、断層像を得るための装置の構成を示す。上記第1および第2の実施例では、各部において、光軸に沿う部分の透過光を検出する。一方、第3の実施例では、この透過光を検出する光軸の方向が測定対象に対して、全ての方向となるように、測定対象あるいは光源—光検出器を、回転または、回転および並進走査を行なわせ、得られた信号を処理して、CTにみられるような断層像を再構成する。

【0119】光源2から出た変調光は、波長選択器3で選択されて、光ファイバ4を介してインターフェース材23にかこまれた計測対象22に入射する。インターフェース材23は前述のような光学的性質を持ち、かつ、光反射の少ない薄膜の袋に入れてある。したがって、インターフェース材を入れた袋へ入射する光はその境界での反射は少ない。また、薄膜の表裏面が組面であれば入射光はあらゆる方向に進む光の成分を持つ。このようにすれば、インターフェース材と計測対象22を通して変調波が伝播し、光検出部を構成する反対側に到着する。ここには光ガイド9があり、この光ガイドを介して、光検出器に出力光が入射する。ここで、光ガイド9の開口の周囲および光入射用の開口以外の場所のインターフェース材を入れた袋の内側は、光に対する吸収体にしておくことが望ましい。このようにすることによって、内面での光反射がなくなり、正確な計測ができる。

【0120】なお、光源用光ファイバと、光検出用ガイドと、インターフェース材及びその容器とに対して、計測対象22は相対的に回転することになる。したがって、インターフェース容器（袋）は外側は円形であるが、内側は被写体に応じた形なり、かつ、被写体が回転しても、その空間が常に満たされるような構造にする必

特開平6-129984

28

要がある。かかる構造として、基本的には、図19に示すように測定対象の周囲を包む1個の容器とする方式と、容器を光入射側と出力側に合わせて2個の容器を用意する方式とがある。いずれにしても、重力又は圧力を利用してインターフェース材が光入射および受光用アパーチャに密接し、かつ内側が被写体に密着するように工夫する必要がある。

【0121】図20は2個のインターフェース容器を用いた例を示す。インターフェース容器は、図中に示した各種の表面処理を施した、今わらかい袋である。中には散乱体（微粒子）をまぜた水が入れてある。重力または圧力によって、袋の表面は光の入出口および測定対象に密着する。但し、測定対象の外形は比較的なめらかな曲線であると仮定している。さらに、測定対象が液体中にいれてよいものであれば、測定対象に接する容器を省略して、液体の中に被写体を直接入れることもできる。

【0122】以上のようにして得られた光信号は、前述の第1および第2の実施例同様に処理され、計測対象を貫く全方向の光軸に対する吸収情報から、X線CTに見られるような画像再構成を信号処理部19で実行し、画像表示記憶装置18に断層像を得ることができる。また図20の系で、計測対象を回転して他を固定とした系でも同じことができる。

【0123】なお、上記の実施例で得られる断層像は、基準値に対する吸収係数の比の分布、ヘモグロビン飽和度の分布などである。

【0124】（4）第4の実施例

第4の実施例は複数個の光検出器を用いるものである。前述した（1-1）～（1-4）式は散乱吸収体の中であれどどちらの方向に対しても成立する。したがって、光検出器を複数個用いる図12のような構成が可能になる。このようにすることによって、光入射点から広い方向を見たパノラマ像のような透過率分布が求まる。これは、一つの光検出器を D_1 から D_2 まで移動する方式に対して計測時間が短くなる。さらに、光検出器と光検出器の間隔が広い場合には、光入射点を中心にして光検出器アレイを回転して走査すれば、サンプリング密度の高い画像が得られる。図中の光検出器の位置に長さの等しい複数本の光ファイバをおき、これらの他端をならべて、複数の光検出器、あるいは光検出器アレイに接続してもよい。

【0125】（5）第5の実施例

第5の実施例は第3の実施例の断層像撮像装置に第4の実施例で述べた構成を追加するものである。この構成は、丁度X線CTにおけるファンビーム方式と同様になり、高速に断層像を得ることが可能にある。

【0126】（6）第6の実施例

図21は光ヘテロダイン法を用いた第6の実施例の装置を示す。変調波の周波数が高い場合（例えば100MHz以上）、第1の実施例で述べたヘテロダイン型ロック

50

(16)

特開平6-129984

29

30

インアンプ（図10(c)）の他に、光ヘテロダイン法が使える。変調周波数成分 f の信号を含む検出光と、別の光源（局部発振器）からの変調光（変調周波数 $(f-f_0)$ ）を複合し、そのビート信号（周波数 f_0 ）を光検出器で検出する。つぎに、この検出信号を換波回路で換波すると、周波数 f_0 の信号が得られ、これを後段のロックインアンプなどに導く。この場合、 f_0 は1MHz～1GHz、 $f_0 = 1\text{kHz} \sim 1\text{MHz}$ 程度になるように局部発振器の $(f-f_0)$ を選ぶ。

【0127】

【発明の効果】以上に述べたように、本発明による散乱吸収体内部の吸収情報計測装置及び方法によれば、散乱成分による散乱の影響を受けずに、しかも光の利用効率をきわめて高くして、高精度で吸収情報、例えば吸収係数の比、ヘモグロビンの飽和度など、およびこれらの空間分布、さらには、これらの断層面内の分布を計測することができる。また、本発明の方法を利用した吸収情報計測装置では、光の利用効率が高く、位相等のパラメータ検出の原理によって本質的に計測精度が高くなるので、人体頭部や胴体部のイメージングや断層像計測が可能になる。以上から、本発明は、光を利用して散乱吸収体内部の吸収情報を計測、あるいは画像化する画期的発明であり、社会に及ぼす効果はきわめて大きい。

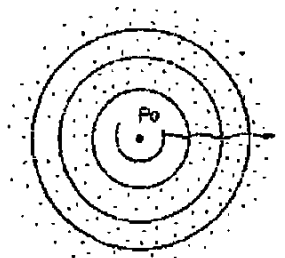
【図面の簡単な説明】

【図1】無限の散乱吸収体中の点光源から出る変調光の伝播を示す図。

【図2】有限厚の散乱吸収体とその表面にある点光源から出る変調波を示す図。

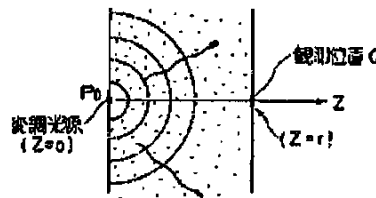
- 10 * 【図3】散乱吸収体中の変調光の飛跡を示す図。
 【図4】各種生体物質の吸収スペクトルを示す図。
 【図5】散乱吸収体内部の吸収情報計測装置を示す図。
 【図6】変調光の発生例を示す図。
 【図7】変調光の散乱吸収体への入射方法の例を示す図。
 【図8】波長の異なる光の変調光を選択する例を示す図。
 【図9】変調光検出の例を示す図。
 【図10】特定周波数成分の信号の抽出例を示す図。
 【図11】イメージングのための定査例を示す図。
 【図12】複数の光検出器を利用する方法を示す図。
 【図13】第1実施例の構成を示す図。
 【図14】変調光の入射方式を示す図。
 【図15】ロックインアンプの主要部の構成を示す図。
 【図16】ロックインアンプの各部の波形を示す図。
 【図17】位相がずれた場合を示す図。
 【図18】第2実施例の構成を示す図。
 【図19】第3実施例の構成を示す図。
 20 【図20】インターフェース容器の例を示す図。
 【図21】第6実施例の構成を示す図。
 【符号の説明】
 2…光発生手段、3…波長選択手段、4…入射手段、8…光検出手段、10…信号抽出、パラメータ検出手段、15…第1の演算処理手段、16…第2の演算処理手段、18…表示記憶手段、20…測距手段、22…計測対象。

【図1】



無限の散乱吸収体中の点光源から出る変調波の伝播

【図2】

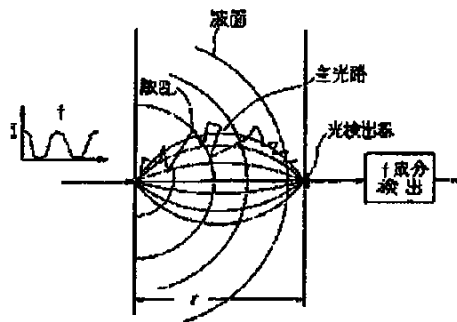


有限厚の散乱吸収体とその表面にある点光源から出る変調波（点光源の位置に細い光ビームを入射してもよい）

(17)

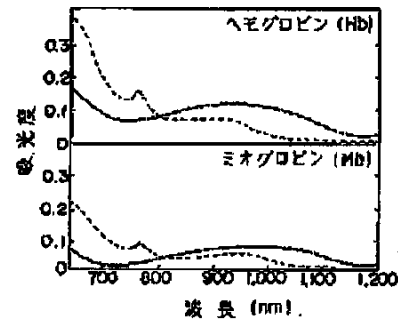
特開平6-129984

【図3】



散乱吸収体中の変調光の飛跡
(但し、ここで示している光子は変調波長の
正振幅を構成しかつ光検出器に入射する
もののみである)

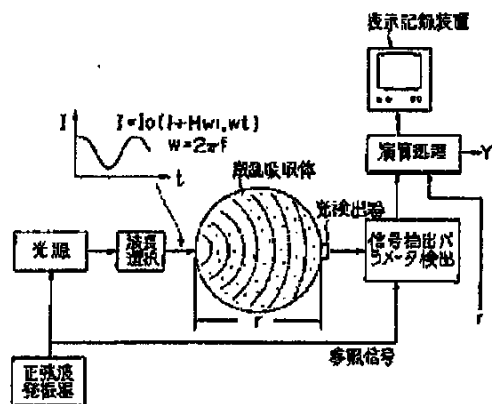
【図4】



Hb(0.37mM), Mb(0.15mM)の
近赤外吸収スペクトル
絶対スケール
実験: 標準化型
点線: 理論値型

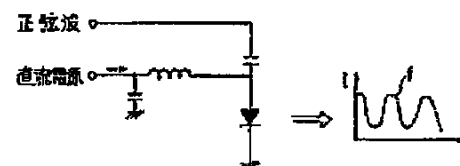
各種の生体物質の吸収スペクトル

【図5】

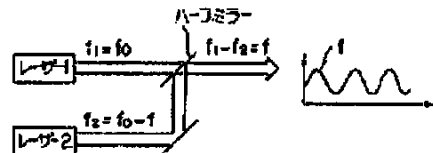


散乱吸収体内部の吸収率精密測定装置

【図6】



(a) レーザーダイオードによる変調光の発生

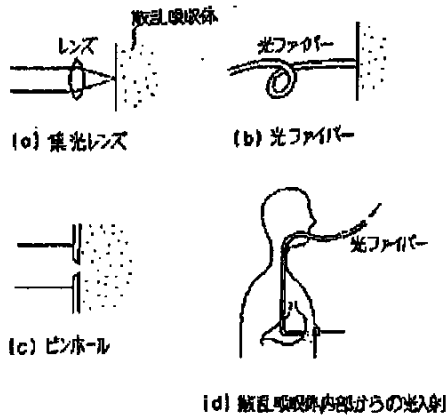
(b) ビートを利用した変調光の発生
(2台のCWレーザーを利用)

(c) 光変調器による変調光の発生

(18)

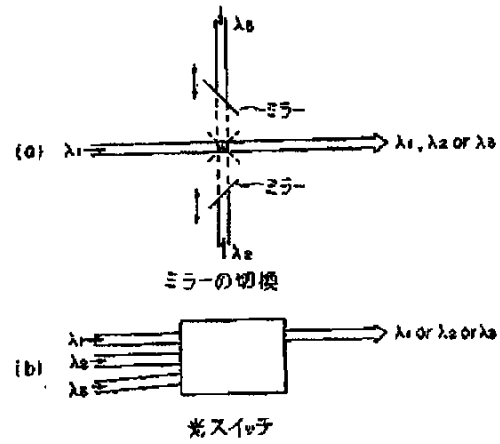
特開平6-129984

【図7】



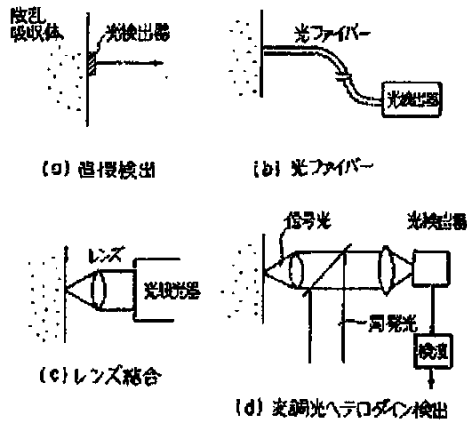
変調光の検出

【図8】



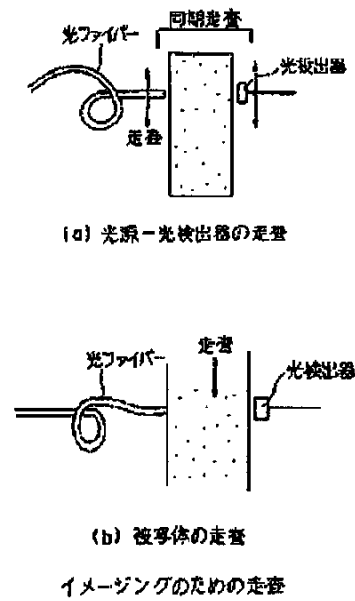
2つの波長の切換

【図9】



変調光の検出

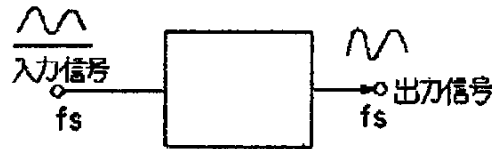
【図11】



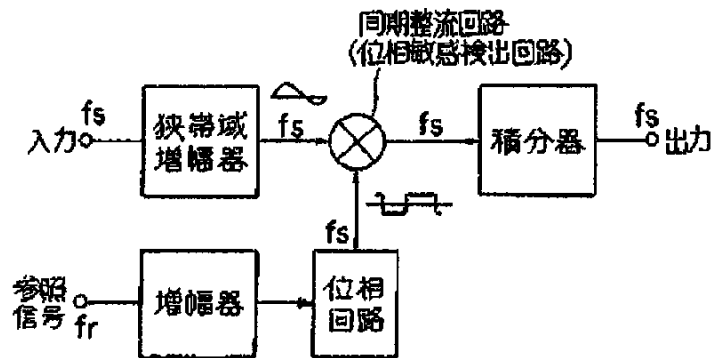
(19)

特開平6-129984

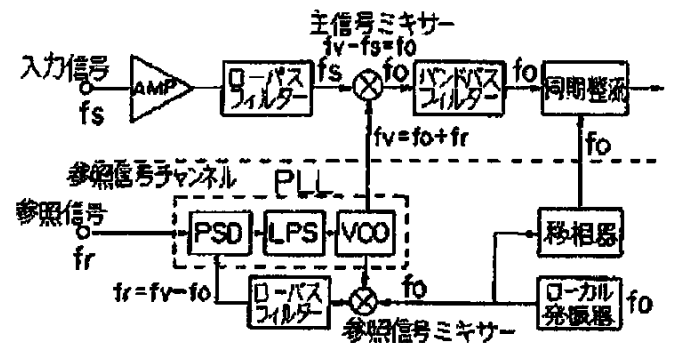
【図10】



(a) 狭帯域アンプ



(b) ロックインアンプ



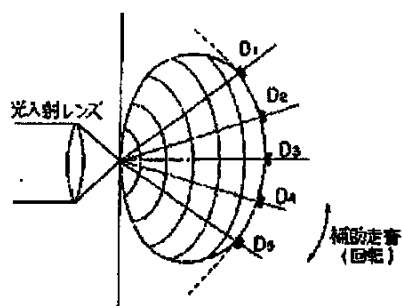
PLL: フェーズロックループ VCO: 電圧コントロール型発振器
 PSD: 位相敏感検出回路 LPS: ローパスフィルタ

(c) ヘテロダイン型ロックインアンプ

(20)

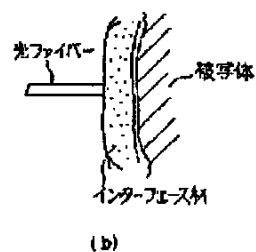
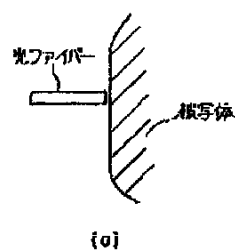
特開平6-129984

【図12】



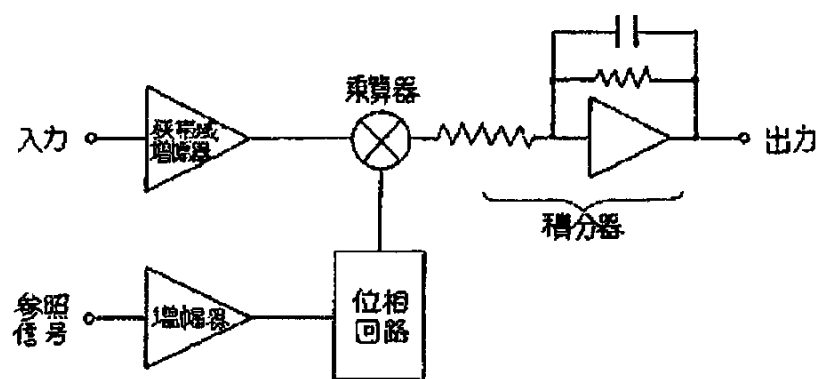
複数の光検出器を用いる方法

【図14】



変調光入射方式の比較

【図15】

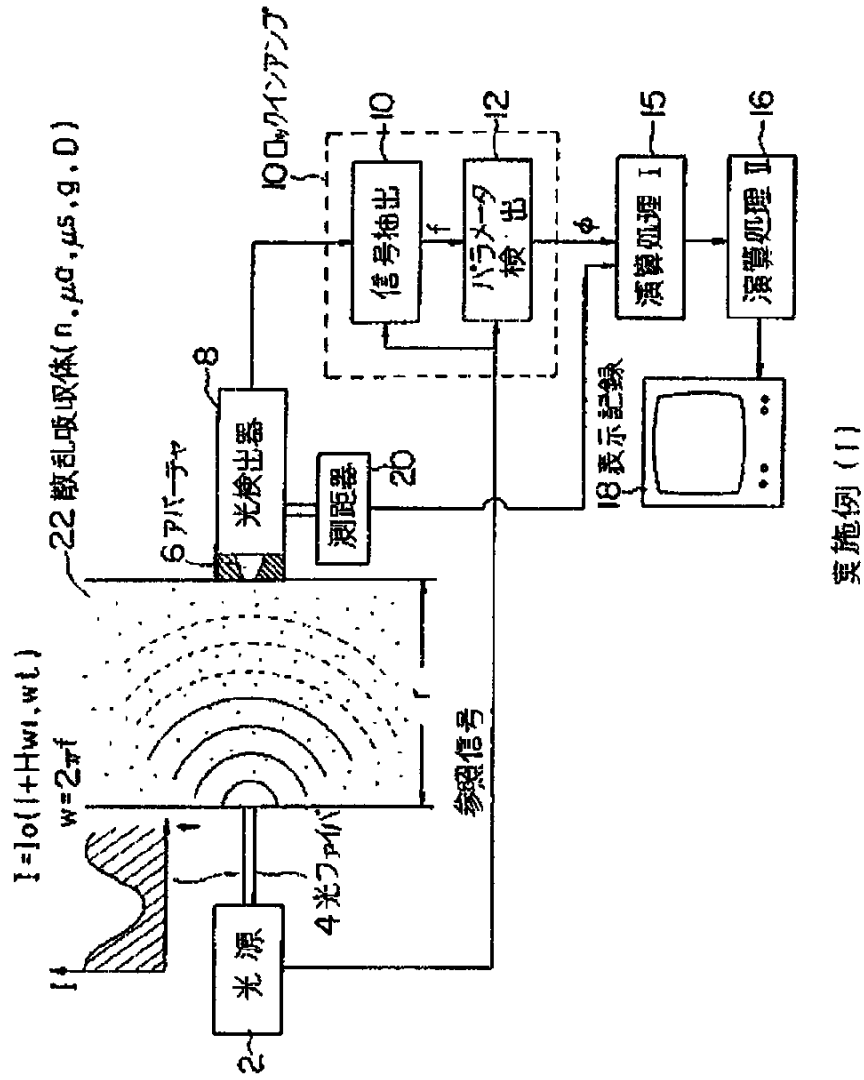


ロックインアンプの主要部の構成例

(2)

特開平6-129984

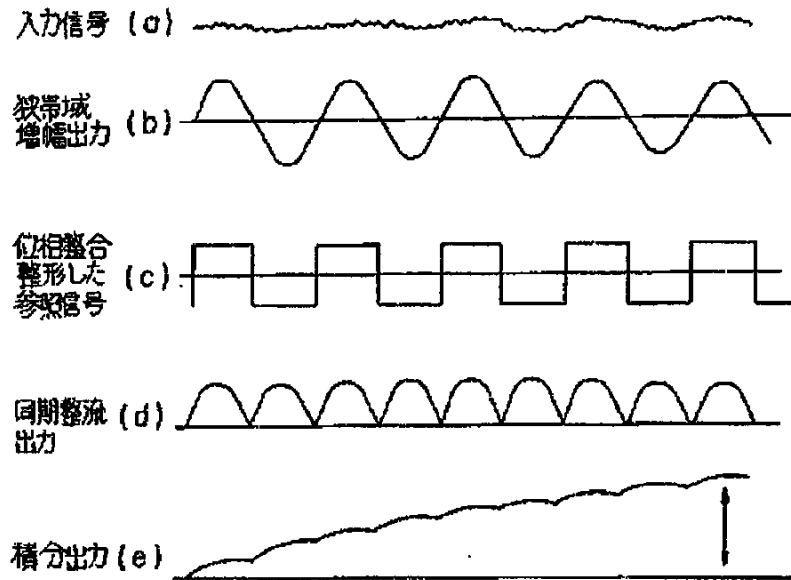
【図13】



(22)

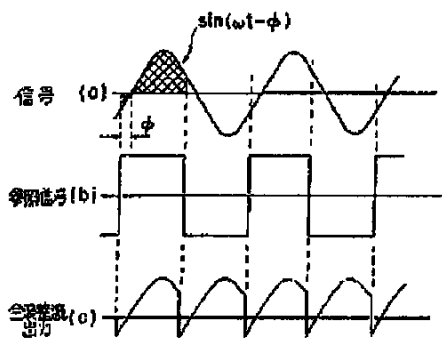
特開平6-129984

【図16】



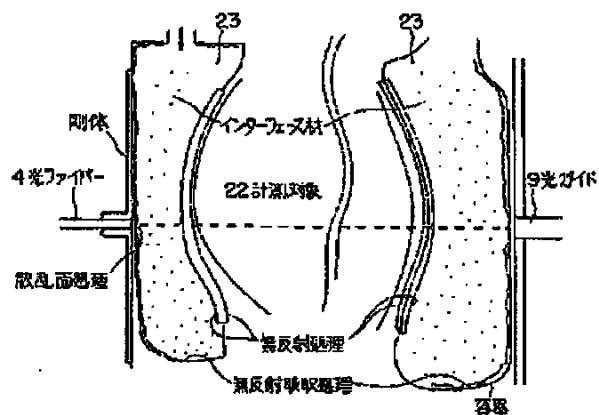
ロックインアンプ各部波形

【図17】



参照信号に対して入力信号の位相がずれた時のロックインアンプの出力

【図20】

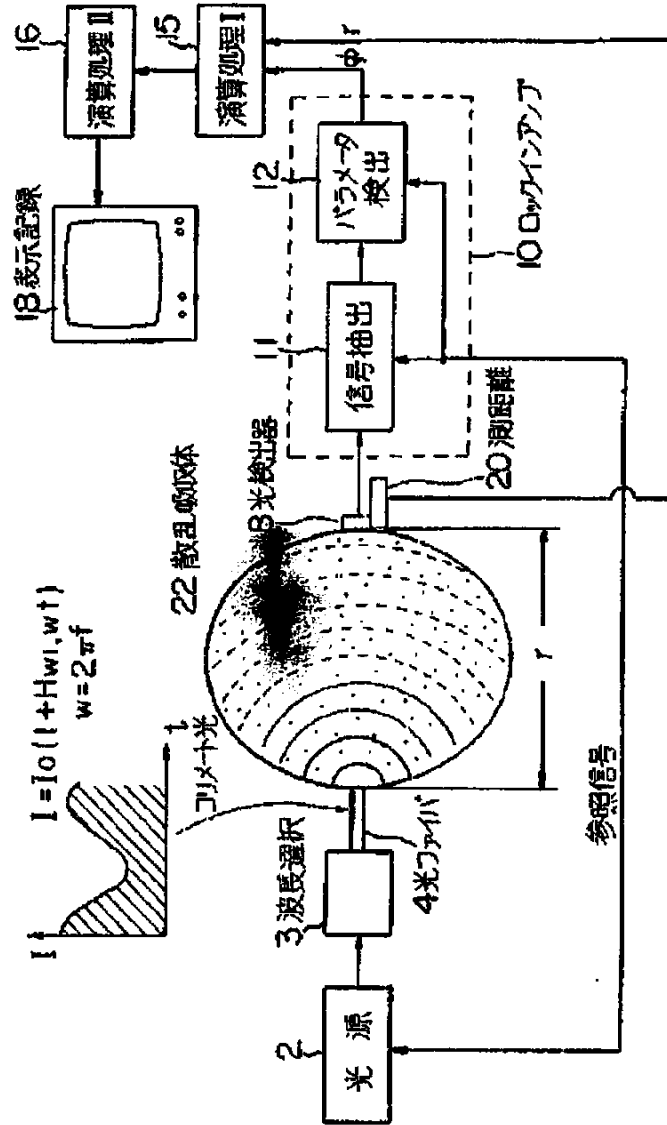


インタフェース容器の変形例

(23)

特開平6-129984

【図18】

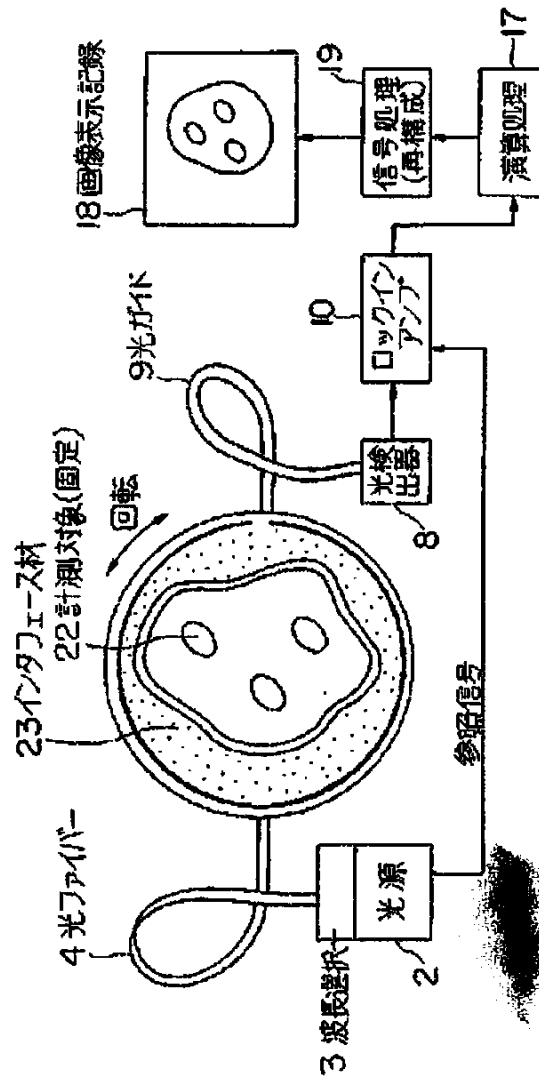


実施例(2)

(24)

特開平6-129984

【図19】

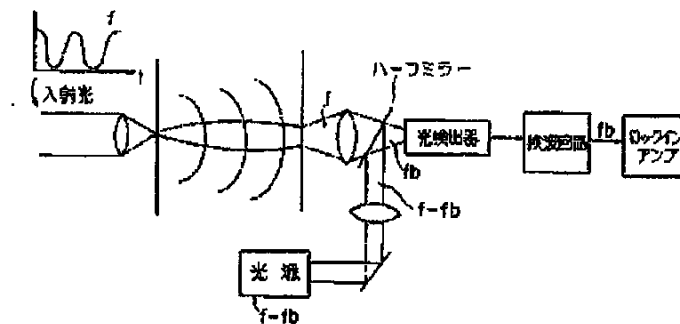


実施例 (3)

(25)

特開平6-129984

【図21】



光ヘテロダイン検出法を用いた実施例 (8)

【手続補正書】

【提出日】平成4年10月5日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項13

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項13】 前記第7ステップで、2つ以上の異なる時間に対して前記第6ステップで得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の時間的変化に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正内容】

【0007】これに対して、Chanceらは、光強度が十分に減衰していない早い時間に傾斜を求めて、この値で吸収係数を近似する方法を提案した¹⁾。彼らの提案によれば、均一媒質などの単純な散乱吸収体では、誤差は10%程度になる。しかし、上記の波形が、複雑な構造をもつ実際の生体などで単純に減衰する保証はないし、散乱光によって直流光成分が増加する。これらの結果として、これらによる誤差も付加されるので、誤差はさらに大きくなる。また、個体差による誤差も避けられない。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】散乱吸収体内部の吸収成分や吸収係数を求める問題が、以上のようにきわめて複雑になっている主な理由は、Pattersonらが求めたように、パルス光入射に対する散乱光出力信号の波形が、散乱吸収体の中の散乱と吸収による結果、つまり散乱係数と吸収係数の両者が原因となって入射光パルスが変形させられたものであるため、散乱係数と吸収係数の影響を分離して計測することが困難なことにある。また、このことを後言すれば、吸光度(optical density)を計測する方法は、吸光度がその定義上、散乱係数と吸収係数を同格のもの(パラメータ)と見做しているのので、散乱係数と吸収係数の影響を分離して、吸収係数による影響を正確に求めることが本質的に困難であるということになる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】他方、Chanceは上記のGrattonらの報告より以前の1989年に、変調光を利用して散乱吸収体の吸収成分の濃度を認定する(determining the concentration of an absorptive constituent in a scattering medium)方法と装置を考案し、1990年に米国特許(US patent 4,972,331)を取得している²⁾。彼のこの特許では、散乱吸収体の変調光入射に対する出力信号を検出し、これを基準波形(入射光の波形など)と比較して定量的なパラメータを認定し、これから吸収成分の濃度を定量的測定するとしている。この場合、Chanceの特許に開示されている方法で定量的に位相差が、先に述

(26)

特開平6-129984

べた光路長、つまり時間分解計測法で得られる波形の重心位置までの距離と等価であることを利用している。また、この特許には、2波長分光の原理を応用した方法と装置、つまり2波長の光の変調光を交互に切り換える方法と装置も含まれている。しかし、Chanceの特許では、散乱吸収体を構成する散乱成分の散乱係数、吸収成分の吸収係数、およびそれらの濃度などの光学的パラメータと、認定するパラメータ（時間、周波数、位相）との間の関係について、位相差の対数変換が、吸収成分の濃度あるいは吸収係数に比例すること以外には、具体的なことを一言も述べていない。ところが、本願の発明者の解析、検討、実験結果によれば、後で詳述するように、位相差の対数変換は吸収成分の濃度あるいは吸収係数に比例しない。したがって、本願の発明では、Chanceの述べているような前記の関係を利用していない。また、本願の発明は、吸光度法を利用していないから、光路長を利用しない。また、本願の発明では特に重要になることであるが、測定に使用した光が散乱吸収体内部のどの部分を通ってきたかについて、全然考慮していない。つまり、散乱吸収体の全域を通過した光の平均値を考えている。故に、当然ではあるが、内部に局在する吸収成分の計測が検討されていない。これらのことから、Chanceの特許で開示されていることから、吸収成分の吸収係数やその濃度の定量化が実質的に不可能である。また、散乱吸収体内部のイメージングや計測などで必要不可欠となる吸収成分の空間的分布の計測が不可能である。つまり、彼の特許に示されている方法では、どのように解釈しても、散乱吸収体内部の特定部分の吸収成分の吸収係数や濃度の定量化とこれらの時間的変化の計測、吸収成分の空間的分布の計測などは不可能である。また、これらのイメージングや断層像の画像化も不可能である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正内容】

【0040】(1) $\omega \ll \nu \mu_s$ の場合

変調周波数が、 $f = 100$ MHzであるとすれば、 $\omega / \nu \mu_s = 6.28 \times 10^4 / 2.26 \times 10^9 = 1/3.8$ となる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正内容】

【0047】さらに重要なことは、後述するような位相差や位相差の平方の比を考える場合（後出の(1.17)、(1.19)式参照）には、比を求める演算によって上記の係数が消去されるため、(1.11)式が、そのまま $\omega \ll \nu \mu_s$ までの範囲の ω に対して適用でき

る。以上から、今後は(1.11)式、あるいは次式を用いる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正内容】

【0053】ここで、(1.19)式では散乱成分の影響、および距離 r の影響が除去されていることに注意する必要がある。つまり、位相差の平方の比は吸収係数の逆比になる。このような関係は、本願の発明の吸収成分の定量化、ヘモグロビンの飽和度等の計測に利用される。また、上記の μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ は、変調光を散乱吸収体にスポット状に入射した点と光検出点とを結ぶ直線に沿う μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ の平均値である。したがって、これらの値が上記の直線に沿った線積分値であると見做せば、簡単なイメージングができる。また、X線CTに見られるような画像再構成を行って、 μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s2} - \mu_{s1}$ に関する断層像を得ることができる。またさらに、同様の処理によって、ヘモグロビンの飽和度、吸収成分の分布などのイメージングや断層像再構成などができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正内容】

【0055】まず第1に、SevickとChanceらは、周波数分解計測法における位相差、つまり上記の ϕ が、変調周波数が低い場合、つまり $\omega \ll \nu \mu_s$ のとき、時間分解計測法で求めた平均光路長にほぼ等しいことを述べている。ところが、前述したように、時間分解計測法では、まず最初に、平均の遅延時間（出力信号波形の重心位置）を求め、次にこの値と散乱吸収体中の光速との積を計算して、平均光路長を求めている。この場合、計測データから直接に求められるパラメータは、平均の遅延時間であり、吸収成分の量、あるいは濃度によって変化する遅延時間は、極めて小さい量になる。例えば μ_s が10%変化した場合、平均の遅延時間2.5 nsに対する遅延時間の変化量は約5%、つまり100 ps程度になる。このような時間差は、通常の時間分解計測装置で計測することが困難である。また、生体などの散乱吸収体に対する最大光入射強度には制限があるため、時間分解波形は一般にSN比が十分でなく、上記のような小さい時間差を求めることが困難である。このようなことから、彼らが結論付けたこと、つまり、平均の遅延時間の変化から計算される平均光路長の変化に基づいて吸収係数などを求めることは不可能であるということは、妥当である。

【手続補正9】



(27)

特開平6-129984

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正内容】

【0070】(2) バックグラウンド吸収がある場合生体などでは、バックグラウンドの吸収が無視できない場合がある。この場合は、波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 に対するバックグラウンド吸収を、それぞれ a_1 、 a_2 、 a_3 とすれば、ランバート・ベア則によって次式が成立する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正内容】

【0077】(5) 断層像の計測

散乱吸収体の断面に沿う方向の多点計測を行って、上記の(1)～(3)のようにして得られたデータを用いて、X線CTの場合と同様にして、断層像を求めることができる。この場合にも、距離 r によって正規化した値を利用する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正内容】

【0079】(6) 計測装置の構成例

図5は、本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測装置の具体的構成例を示す。光源は特定の2種の波長の変調光を発生する。光源からの変調光は、波長選択された後、いずれか所望の波長の変調光として計測対象である散乱吸収体の表面の一点に入射する。散乱吸収体内を伝搬してきた光は、光源の反対側に設けられるとともに、変調光の入射点に対向する位置（光検出点）に微小受光面をもつ光検出器によって検出される。第1のユニットは、光検出器の信号から変調光を構成する一つの周波数成分、例えば基本周波数成分の正弦波を抽出し、これと光源と同相した参照信号（正弦波）とを比較して、伝搬した波に関するパラメータ、例えば位相差を求める。つぎに、第2のユニットは、このパラメータに基づいて第1吸収情報と第2吸収情報とを演算する。具体的には、パラメータである位相差が散乱吸収体内部の吸収係数の平方根に逆比例することを利用して、吸収係数に比例する信号Aを演算によって求める。つぎに、他の波長の変調光に対して、前記と同様にして、吸収係数に比例する信号Bを求める。これらの信号AとBはともに第1吸収情報である。この信号AとB、および上記の2種の波長に対する既知の光学的パラメータから、散乱吸収体内部の第2吸収情報、例えば前記に述べたようなヘモグロビンの飽和度を示す信号を演算処理によって求める。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正内容】

【0083】変調光は、図6に示すように、レーザーダイオードの電流変調（図6(a)）、2つのCWレーザーのビート（図6(b)）、光変調器（図6(c)）などを利用して発生する。この変調光を生体などの散乱吸収体に入射するためには、集光レンズ（図7(a)）、光ファイバー（図7(b)）、ピンホール（図7(c)）等を利用する方法の他、胃カメラのように体内から入射する方法（図7(d)）などがある。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正内容】

【0091】レーザーダイオード（LD）などを利用した光源2は、変調光 $i = I_0 \cdot (1 + M \cos \omega t)$ を発生する。ここで、 M は変調度、 ω は角周波数（ $\omega = 2\pi f$ ）、 t は時間である。光源の光の波長は、計測対象に応じて適宜選ぶ必要がある。一般に生体では、ヘモグロビンなどの吸収の関係から600nm以上の波長の光が透過しやすい。また、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンでは、前出の図4に示したように、分光透過率が異なるから、波長を選ぶことによって、これらを分離して識別することができる。また、両者に対する吸収が同一になる波長（isosbestic wavelength）を利用すれば、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相が計測できる。変調周波数 $f = \omega / 2\pi$ については、 f が高いほうがイメージング等の空間解像度が向上するが、減衰が大きくなる。また、発光源には、LDの他にHe-Neレーザーなど種々のものが使用できる。しかし、変調光を作る必要があるので、変調機構や回路が簡単になるものを選ぶほうが得策である。また、前述したようにパルス光源でもよい。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正内容】

【0093】以上に説明した光源からの変調光は、光ファイバー4を通して、散乱吸収体である計測対象22に入射される。この場合、コリメート光をレンズで集光して入射してもよいし、コリメート光をアパーチャを介して入射してもよい。つまり、散乱体の中では拡散長 l が小さく、たとえば生体では1～3mmであり、入射光は光軸方向に1.進むまでに、ほぼ完全に散乱する。したがって、1.以後の所では、入射光の方向性の影響

(28)

特開平6-129984

がなくなってしまう。よって、数mm以上の厚さの被写体を考えれば、入射光は、小さい点に入射するという条件を満足すれば充分となる。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正内容】

【0094】光ファイバー4と計測対象22の間の空間は、図13の実施例の図面では微小になっている。しかし実際には、これを大きくして、この空間に、計測対象22とほぼ等しい屈折率をもち、かつ、ほぼ等しい散乱係数をもつ液状物体やゼリー状物体等（以下インターフェース材と呼ぶ）を満たしておいてもよい。図14はインターフェース材の有無を比較したもので、図14(a)が光ファイバを直接計測対象22に接触させた場合を示し、図14(b)がインターフェース材を介させた場合を示す。図14(b)の場合では、前出の(1.5)式で示される変調周波数成分がこの空間を満たすインターフェース材の中をコヒーレントに伝播して計測対象22に入射してゆくから、使用上の問題は生じない。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正内容】

【0099】このようなロックインアンプの各信号の波形を図16に示す。ここに、図16(a)は入力信号を示し、図16(b)は狭帯域増幅器の出力を示し、図16(c)は位相回路の出力を示し、図16(d)は乗算器の出力を示し、図16(e)は積分器の出力を示す。ロックインアンプを用いた検出系のSN比は、系の等価雑音帯域幅 Δf で決まり、 $(\Delta f)^{1/2}$ に逆比例する。このロックインアンプでは、図17に示すように、参照信号(図17(b))に対して位相が ϕ だけ遅れた信号 $\sin(\omega t - \phi)$ (図17(a))に対応する出力は、 $A \cos \phi$ となる(図17(c))。但し、Aは定数である。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正内容】

【0104】演算処理回路16では、 ϕ^1 を基準値として、第2吸収情報である ϕ^1/ϕ_1^1 を演算する(演算処理11)。ところが、2つの時刻で散乱成分の影響、つまり $(1-g)\mu_s$ が同じであるとすれば、 ϕ^1/ϕ_1^1 は距離 r が一定であるから(1.15)式から $\phi^1/\phi_1^1 = \mu_{s1}/\mu_s$ となる。つまり、吸収係数の変化が求

められる。以上のような計測を連続して行なえば、吸収係数の変化が基準値に対する比として計測できる。演算処理回路16はこれらの値をメモリーに記憶する機能を持ち、表示記憶装置18はこれらを表示記憶するものである。また、上記 $(1-g)\mu_s$ が異なる場合は、その測定値あるいは測定値を用いて上記 ϕ^1/ϕ_1^1 が求められる。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正内容】

【0108】光源2は、2種類以上の波長の光の変調光 $I = I_0(1 + M \cos \omega t)$ を発生する。但し、参照番号は第1の実施例のものと同様とした。この波長の異なる変調光は、個別の変調光発生器で発生すればよく、これらについては第1の実施例で説明した方法がそのまま適用できる。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正内容】

【0110】選択された変調光は、光ファイバー4を介して計測対象22である散乱吸収体に入射される。この場合も、第1実施例と同様に、計測対象22と光ファイバー6との間、および計測対象22とアパーチャ付光検出器8との間に、インターフェース材を挿入してもよい。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正内容】

【0119】光源2から出た変調光は、波長選択器3で選択されて、光ファイバー4を介してインターフェース材23にかこまれた計測対象22に入射する。インターフェース材23は前述のような光学的性質を持ち、かつ、光反射の少ない薄膜の袋に入れた袋である。したがって、インターフェース材を入れた袋へ入射する光はその境界での反射は少ない。また、薄膜の表裏面が粗面であれば入射光はあらゆる方向に進む光の成分を持つ。このようにすれば、インターフェース材と計測対象22を通して変調波が伝播し、光検出部を構成する反対側に到着する。ここには光ガイド9があり、この光ガイドを介して、光検出器に出力光が入射する。ここで、光ガイド9の開口の周囲および光入射用の開口以外の場所のインターフェース材を入れた袋の内側は、光に対する吸収体にしておくことが望ましい。このようにすることによって、内面での光反射がなくなり、正確な計測ができる。

(29)

特開平6-129984

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正内容】

【0120】なお、光源用光ファイバーと、光検出用ガイドと、インターフェース材及びその容器とに対して、計測対象22は相対的に回転することになる。したがって、インターフェース容器（袋）は外側は円形であるが、内側は計測対象に応じた形なり、かつ、計測対象が回転しても、その空間が常に満たされるような構造にする必要がある。かかる構造として、基本的には、図19に示すように計測対象の周囲を包む1個の容器とする方式と、容器を光入射側と出力側に合わせて2個の容器を用意する方式とがある。いずれにしても、重力又は圧力を利用してインターフェース材が光入射および受光用アパーチャに密着し、かつ内側が計測対象に密着するように工夫する必要がある。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正内容】

【0121】図20は2個のインターフェース容器を用いた例を示す。インターフェース容器は、図中に示した各種の表面処理を施した、やわらかい袋である。中には散乱体（微粒子）をまぜた水が入れてある。重力または圧力によって、袋の表面は光の出入口および計測対象に密着する。但し、計測対象の外形は比較的なめらかな曲線であると仮定している。さらに、計測対象が液体中にいれてよいものであれば、計測対象に接する容器を省略して、液体の中に計測対象を直接入れることもできる。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正内容】

【0124】（4）第4の実施例

第4の実施例は複数個の光検出器を用いるものである。前述した（1-1）～（1-4）式は散乱吸収体の中であればどちらの方向に対しても成立する。したがって、光検出器を複数個用いる図12のような構成が可能になる。このようにすることによって、光入射点から広い方向を見たパノラマ像のような透過率分布が求められる。これは、一つの光検出器をD₁からD₂まで移動する方式に対して計測時間が短くなる。さらに、光検出器と光検出器の間隔が広い場合には、光入射点を中心にして光検出器アレイを回転して走査すれば、サンプリング密度の高い画像が得られる。図中の光検出器の位置に長さの等しい複数本の光ファイバーをおき、これらの他端をな

らべて、複数の光検出器、あるいは光検出器アレイに接続してもよい。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正内容】

【0125】（5）第5の実施例

第5の実施例は第3の実施例の断面像撮像装置に第4の実施例で述べた構成を追加するものである。この構成は、丁度X線CTにおけるファンビーム方式と同様になり、高速に断面像を得ることが可能になる。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】符号の説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【符号の説明】

2…光発生手段、3…波長選択手段、4…入射手段、8…光検出手段、11…信号抽出、パラメータ検出手段、15…第1の演算処理手段、16…第2の演算処理手段、18…表示記憶手段、20…測距手段、22…計測対象。

【手続補正26】

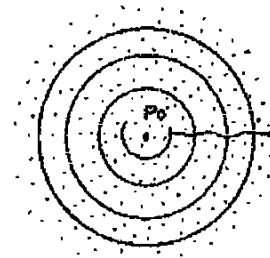
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



集積の散乱吸収体中の点光源から出る光線の伝播

【手続補正27】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図2

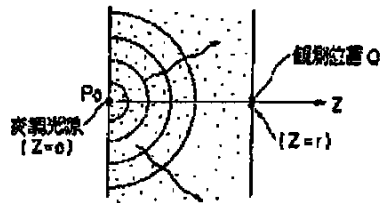
【補正方法】変更

【補正内容】

【図2】

(30)

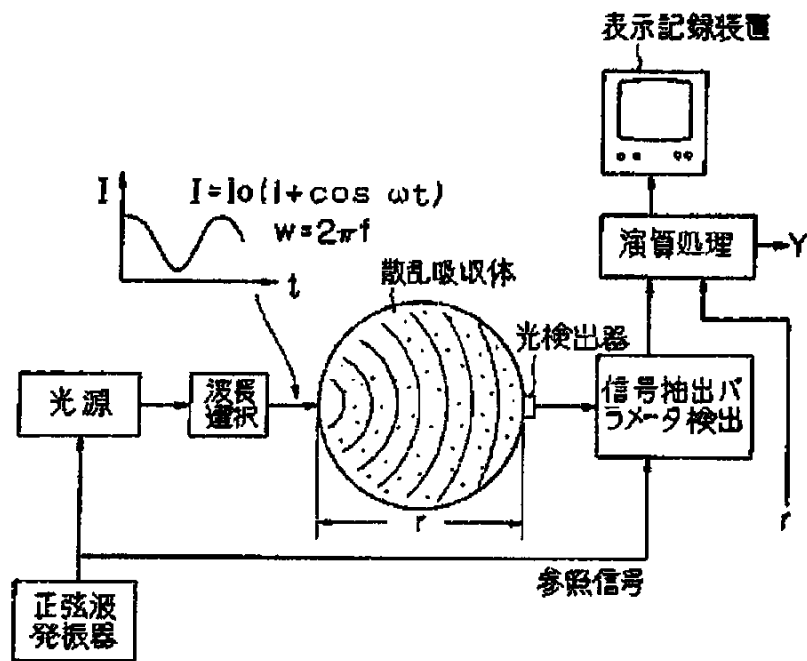
特開平6-129984



- *【手続補正28】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図5
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図5】

有限厚の散乱吸収体とその表面にある点光源から出る波の強度
 (点光源の位置に軸1光ビームを入射してもよい)

*

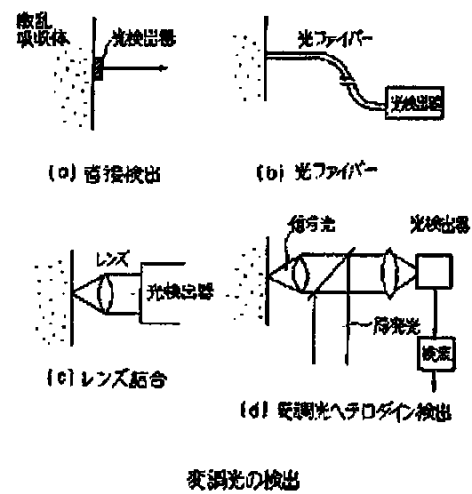
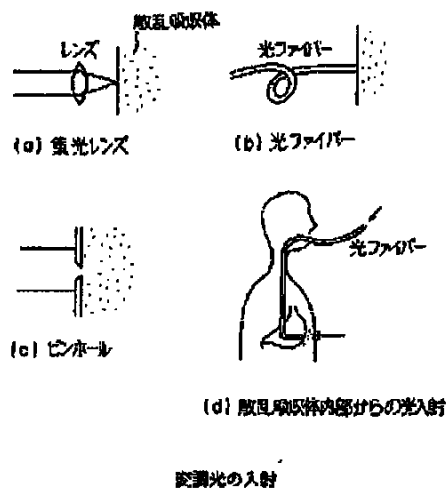


散乱吸収体内部の吸収情報計測装置

- 【手続補正29】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図7
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図7】

(31)

特開平6-129984



【手続補正30】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図9

【補正方法】変更

【補正内容】

【図9】

【手続補正31】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図13

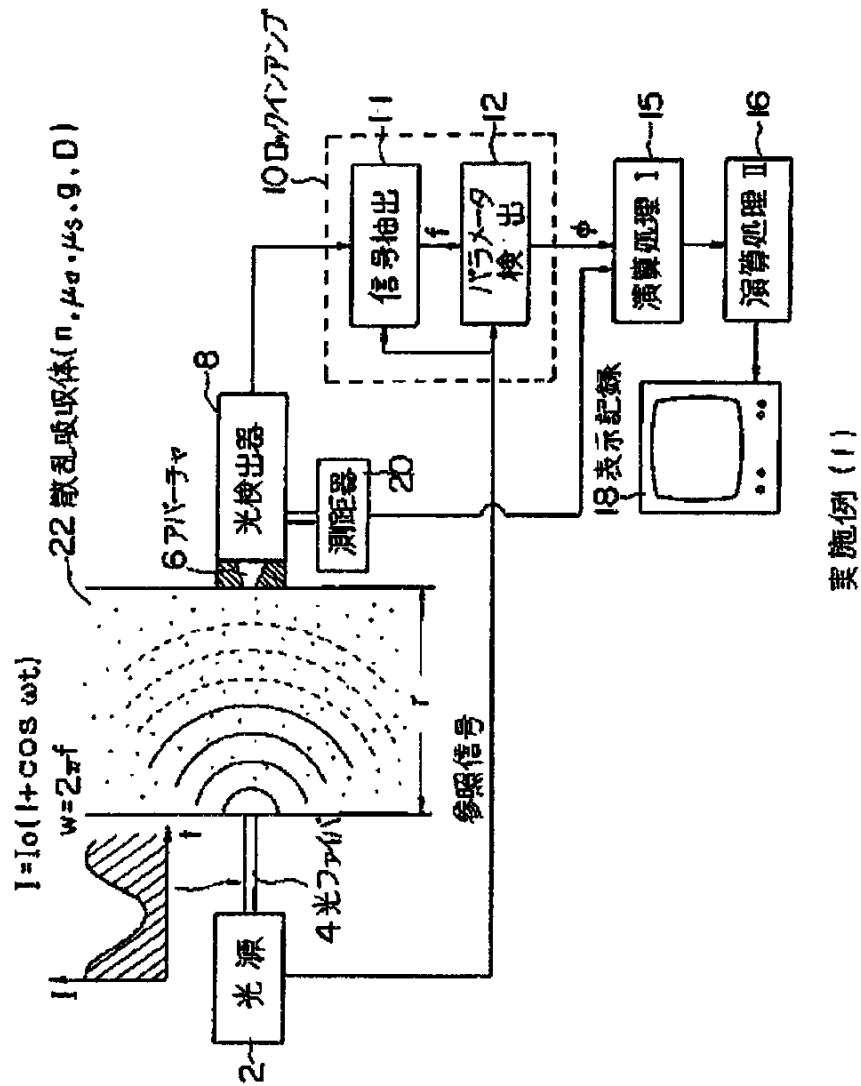
【補正方法】変更

【補正内容】

【図13】

(32)

特開平6-129984



【手続補正32】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図14

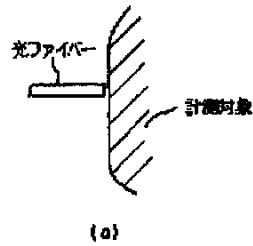
【補正方法】変更

【補正内容】

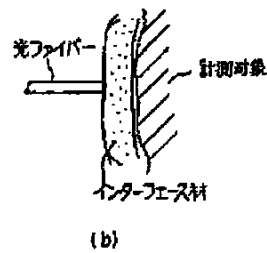
【図14】

(33)

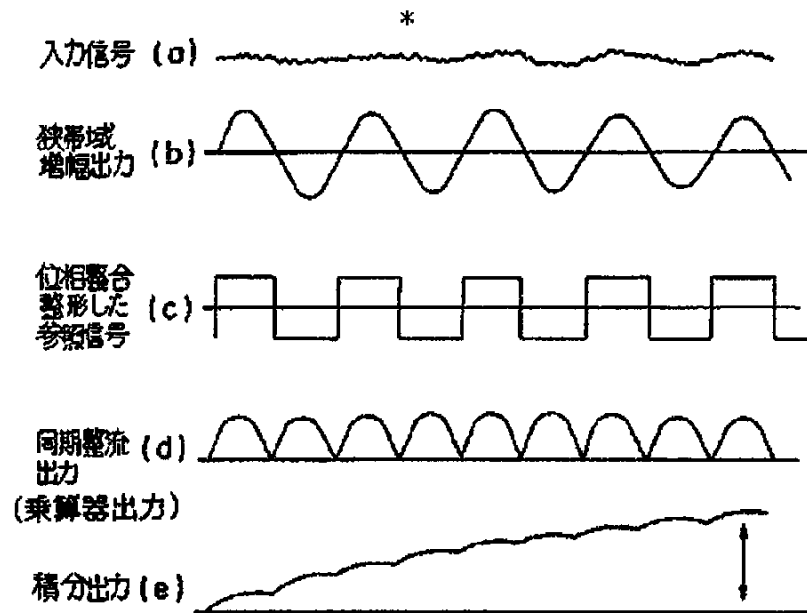
特開平6-129984



*【手続補正33】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図16
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図16】



変調光入射方式の比較



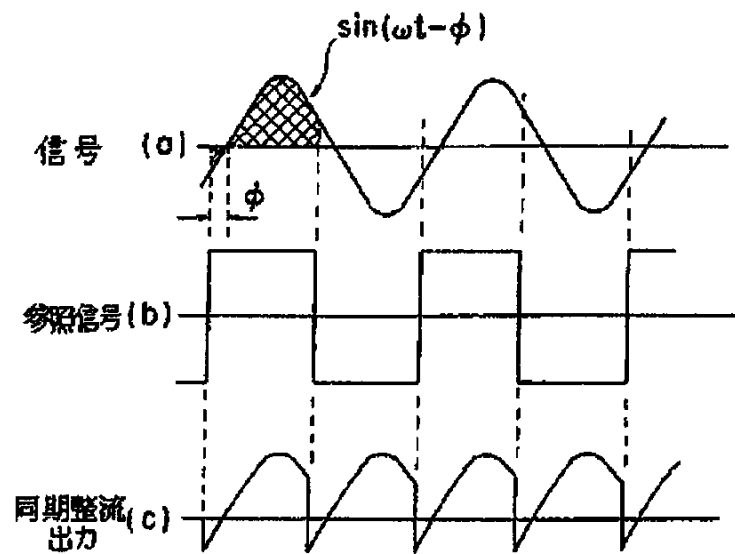
ロックインアンプ各部波形

【手続補正34】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図17

【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図17】

(34)

特開平6-129984



参照信号に対して入力信号の位相がずれた時のロックインアンプの出力

【手続補正35】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図18

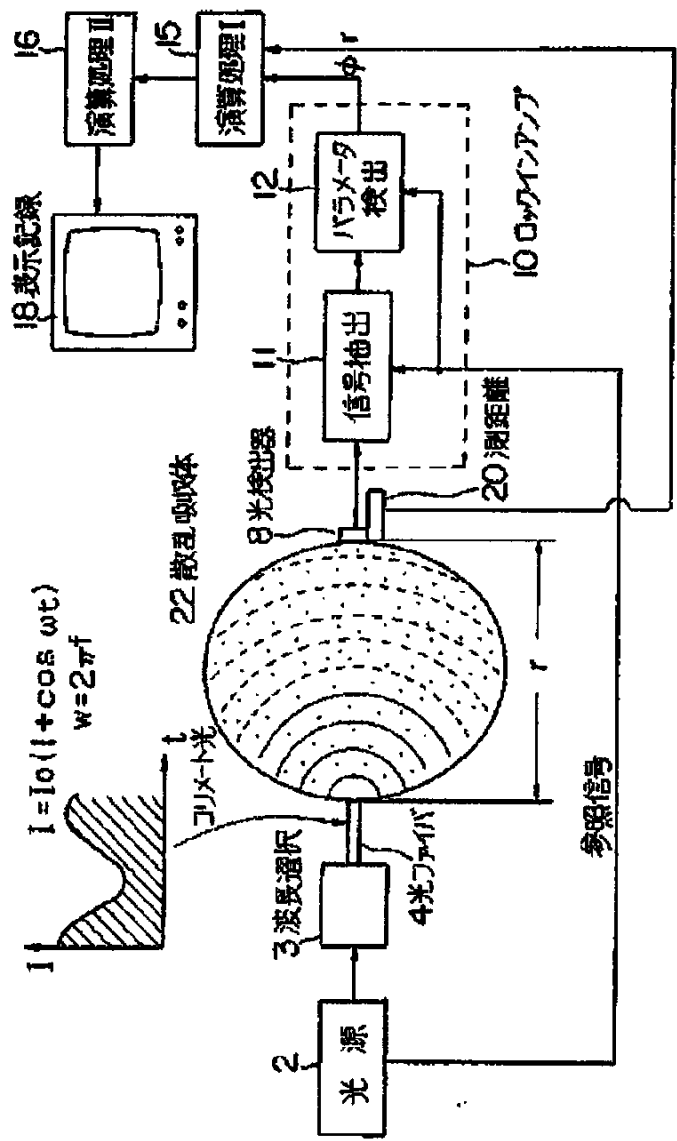
【補正方法】変更

【補正内容】

【図18】

(35)

特開平6-129984



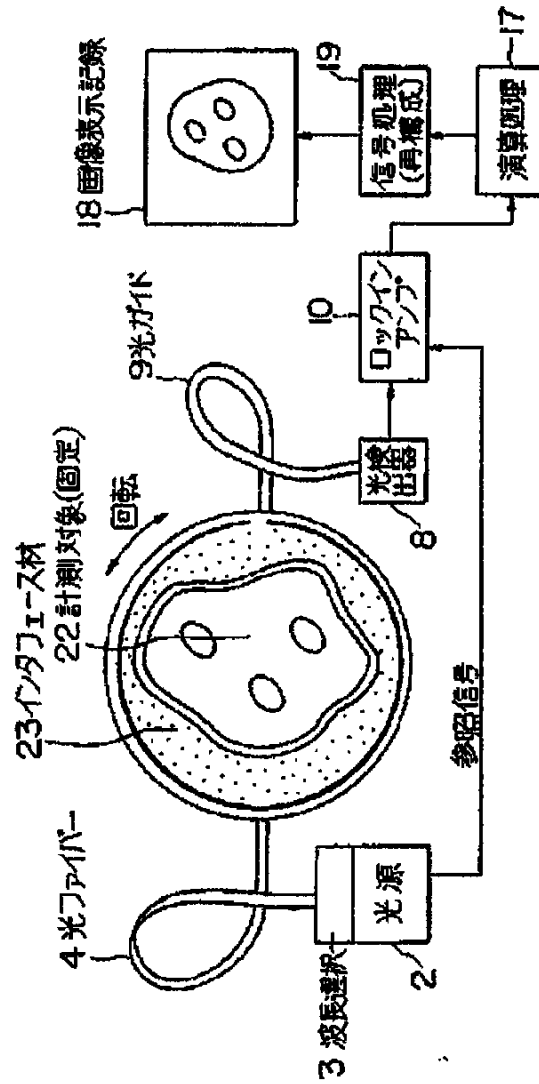
実施例(2)

【手続補正36】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図19

【補正方法】変更
【補正内容】
【図19】

特開平6-129984

(36)



実施例 (3)

特開平6-129984

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第6部門第1区分
 【発行日】平成11年(1999)7月30日

【公開番号】特開平6-129984
 【公開日】平成6年(1994)5月13日
 【年通号数】公開特許公報6-1300
 【出願番号】特願平4-192370
 【国際特許分類第6版】

G01N 21/49
 A61B 10/00

【F I】

G01N 21/49 Z
 A61B 10/00 E

【手続補正書】

【提出日】平成4年10月5日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項13

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項13】 前記第7ステップで、2つ以上の異なる時間に対して前記第6ステップで得られた複数の前記第1吸収情報に基づいて、散乱吸収体内部の特定吸収成分の時間的変化に対応する前記第2吸収情報を演算することを特徴とする請求項1記載の散乱吸収体内部の吸収情報計測方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正内容】

【0007】これに対して、Chanceらは、光強度が十分に減衰していない早い時間に傾斜を求めて、この値で吸収係数を近似する方法を提案した¹⁾。彼らの提案によれば、均一媒質などの単純な散乱吸収体では、誤差は10%程度になる。しかし、上記の波形が、複雑な構造をもつ実際の生体などで単調に減衰する保証はないし、散乱光によって直流光成分が増加する。これらの結果として、これらによる誤差も付加されるので、誤差はさらに大きくなる。また、個体差による誤差も避けられない。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】散乱吸収体内部の吸収成分や吸収係数を求める問題が、以上のようにきわめて複雑になっている主な理由は、Patterson らが求めたように、パルス光入射

に対する散乱光出力信号の波形が、散乱吸収体の中の散乱と吸収による結果、つまり散乱係数と吸収係数の両者が原因となって入射光パルスが変形させられたものであるため、散乱係数と吸収係数の影響を分離して計測することが困難なことにある。また、このことを換言すれば、吸光度(optical density)を計測する方法は、吸光度がその定義上、散乱係数と吸収係数を同格のもの(パラメータ)と見做しているので、散乱係数と吸収係数の影響を分離して、吸収係数による影響を正確に求めることが本質的に困難であるということになる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】他方、Chanceは上記のGratton らの報告より以前の1989年に、変調光を利用して散乱吸収体の吸収成分の濃度を認定する(determining the concentration of an absorptive constituent in a scattering medium)方法と装置を考案し、1990年に米国特許(US patent 4,972,331)を取得している¹⁾。彼のこの特許では、散乱吸収体の変調光入射に対する出力信号を検出し、これを基準波形(入射光の波形など)と比較して定量的なパラメータを認定し、これから吸収成分の濃度を定量的測定するとしている。この場合、Chanceの特許に開示されている方法で定量的な位相差が、先に述べた光路長、つまり時間分解計測法で得られる波形の重心位置までの距離と等価であることを利用している。また、この特許には、2波長分光の原理を応用した方法と装置、つまり2波長の光の変調光を交互に切り換える方法と装置も含まれている。しかし、Chanceの特許では、散乱吸収体を構成する散乱成分の散乱係数、吸収成分の吸収係数、およびそれらの濃度などの光学的パラメータと、認定するパラメータ(時間、周波数、位相)との間

特開平6-129984

の関係について、位相差の対数変換が、吸収成分の濃度あるいは吸収係数に比例すること以外には、具体的なことを一言も述べていない。ところが、本願の発明者の解析、検討、実験結果によれば、後で詳述するように、位相差の対数変換は吸収成分の濃度あるいは吸収係数に比例しない。したがって、本願の発明では、Chanceの述べているような前記の関係を利用していない。また、本願の発明は、吸光度法を利用していないから、光路長を利用しない。また、本願の発明では特に重要になることであるが、測定に使用した光が散乱吸収体内部のどの部分を通ってきたかについて、全然考慮していない。つまり、散乱吸収体の全域を通過した光の平均値を考えている。故に、当然ではあるが、内部に局在する吸収成分の計測が検討されていない。これらのことから、Chanceの特許で開示されていることから、吸収成分の吸収係数やその濃度の定量化が実質的に不可能である。また、散乱吸収体内部のイメージングや計測などで必要不可欠となる吸収成分の空間的分布の計測が不可能である。つまり、彼の特許に示されている方法では、どのように解釈しても、散乱吸収体内部の特定部分の吸収成分の吸収係数や濃度の定量化とこれらの時間的変化の計測、吸収成分の空間的分布の計測などは不可能である。また、これらのイメージングや断層像の画像化も不可能である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正内容】

【0040】(1) $\omega \ll v\mu$ の場合

変調周波数が、 $f = 100$ MHz であるとすれば、 $\omega / v\mu = 6.28 \times 10^8 / 2.26 \times 10^8 = 1/3.6$ となる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正内容】

【0047】さらに重要なことは、後述するような位相差や位相差の平方の比を考える場合（後述の(1.17)、(1.19)式参照）には、比を求める演算によって上記の係数が消去されるため、(1.11)式が、そのまま $\omega \ll v\mu$ 、までの範囲の ω に対して適用できる。以上から、今後は(1.11)式、あるいは次式を用いる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正内容】

【0053】ここで、(1.19)式では散乱成分の影

響、および距離 r の影響が除去されていることに注意する必要がある。つまり、位相差の平方の比は吸収係数の逆比になる。このような関係は、本願の発明の吸収成分の定量、ヘモグロビンの飽和度等の計測に利用される。また、上記の μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1} - \mu_{s2}$ は、変調光を散乱吸収体にスポット状に入射した点と光検出点とを結ぶ直線に沿う μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1} - \mu_{s2}$ の平均値である。したがって、これらの値が上記の直線に沿った線積分値であると見做せば、簡単なイメージングができる。また、X線CTに見られるような画像再構成を行って、 μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1} - \mu_{s2}$ に関する断層像を得ることができる。またさらに、同様の処理によって、ヘモグロビンの飽和度、吸収成分の分布などのイメージングや断層像再構成などができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正内容】

【0055】まず第1に、SevickとChanceらは、周波数分解計測法における位相差、つまり上記の ϕ が、変調周波数が低い場合、つまり $\omega \ll v\mu$ のとき、時間分解計測法で求めた平均光路長にほぼ等しいことを述べている。ところが、前述したように、時間分解計測法では、まず最初に、平均の遅延時間（出力信号波形の重心位置）を求め、次にこの値と散乱吸収体中の光速度との積を計算して、平均光路長を求めている。この場合、計測データから直接に求められるパラメータは、平均の遅延時間であり、吸収成分の量、あるいは濃度によって変化する遅延時間は、極めて小さい量になる。例えば μ が10%変化した場合、平均の遅延時間2.5 ns に対する遅延時間の変化量は約5%、つまり100 ps程度になる。このような時間差は、通常の時間分解計測装置で計測することが困難である。また、生体などの散乱吸収体に対する最大光入射強度には制限があるため、時間分解波形は一般にSN比が十分でなく、上記のような小さい時間差を求めることが困難である。このようなことから、彼らが結論付けたこと、つまり、平均の遅延時間の変化から計算される平均光路長の変化に基づいて吸収係数などを求めることは不可能であるということは、妥当である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正内容】

【0070】(2) バックグラウンド吸収がある場合
生体などでは、バックグラウンドの吸収が無視できない場合がある。この場合は、波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 に対するバックグラウンド吸収を、それぞれ a_1 、 a_2 、 a_3

特開平6-129984

とすれば、ランバート・ベア則によって次式が成立する。

【手続修正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正内容】

【0077】(5)断層像の計測

散乱吸収体の断面に沿う方向の多点計測を行って、上記の(1)～(3)のようにして得られたデータを用いて、X線CTの場合と同様にして、断層像を求めることができる。この場合にも、距離 r によって正規化した値を利用する。

【手続修正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正内容】

【0079】(6)計測装置の構成例

図5は、本発明に係る散乱吸収体内部の吸収情報計測装置の具体的構成例を示す。光源は特定の2種の波長の変調光を発生する。光源からの変調光は、波長選択された後、いずれか所望の波長の変調光として計測対象である散乱吸収体の表面の一点に入射する。散乱吸収体内を伝搬してきた光は、光源の反対側に設けられるとともに、変調光の入射点に対向する位置（光検出点）に微小受光面をもつ光検出器によって検出される。第1のユニットは、光検出器の信号から変調光を構成する一つの周波数成分、例えば基本周波数成分の正弦波を抽出し、これと光源と同相した参照信号（正弦波）とを比較して、伝搬した波に関するパラメータ、例えば位相差を求める。つぎに、第2のユニットは、このパラメータに基づいて第1吸収情報と第2吸収情報とを演算する。具体的には、パラメータである位相差が散乱吸収体内部の吸収係数の平方根に逆比例することを利用して、吸収係数に比例する信号Aを演算によって求める。つぎに、他の波長の変調光に対して、前記と同様にして、吸収係数に比例する信号Bを求める。これらの信号AとBとともに第1吸収情報である。この信号AとB、および上記の2種の波長に対する既知の光学的パラメータから、散乱吸収体内部の第2吸収情報、例えば前記述べたようなヘモグロビンの飽和度を示す信号を演算処理によって求める。

【手続修正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正内容】

【0083】変調光は、図6に示すように、レーザーダイオードの電流変調（図6（a））、2つのCWレーザーのビート（図6（b））、光変調器（図6（c））な

どを利用して発生する。この変調光を生体などの散乱吸収体に入射するためには、集光レンズ（図7（a））、光ファイバー（図7（b））、ピンホール（図7（c））等を利用する方法の他、胃カメラのように体内から入射する方法（図7（d））などがある。

【手続修正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正内容】

【0091】レーザーダイオード（LD）などを利用した光源2は、変調光 $I = I_0 \cdot (1 + M \cos \omega t)$ を発生する。ここで、 M は変調度、 ω は角周波数（ $\omega = 2\pi f$ ）、 t は時間である。光源の光の波長は、計測対象に応じて適宜選ぶ必要がある。一般に生体では、ヘモグロビンなどの吸収の関係から600nm以上の波長の光が透過しやすい。また、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンでは、前出の図4に示したように、分光透過率が異なるから、波長を選ぶことによって、これらを分離して識別することができる。また、両者に対する吸収が同一になる波長（isosbestic wavelength）を利用すれば、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの和が計測できる。変調周波数 $f = \omega / 2\pi$ については、 f が高いほうがイメージング等の空間解像度が向上するが、減衰が大きくなる。また、発光源には、LDの他にHe-Neレーザーなど種々のものが使用できる。しかし、変調光を作る必要があるので、変調機構や回路が簡単になるものを選ぶほうが得策である。また、前述したようにパルス光源でもよい。

【手続修正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正内容】

【0093】以上に説明した光源からの変調光は、光ファイバー4を通して、散乱吸収体である計測対象22に入射される。この場合、コリメート光をレンズで集光して入射してもよいし、コリメート光をアパーチャを介して入射してもよい。つまり、散乱体の中では拡散光1。が小さく、たとえば生体では1～3mmであり、入射光は光軸方向に1。進むまでに、ほぼ完全に散乱する。したがって、1。以後の所では、入射光の方向性の影響がなくなってしまう。よって、数mm以上の厚さの被写体と考えれば、入射光は、小さい点に入射するという条件を満足すれば充分となる。

【手続修正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正内容】

特開平6-129984

【0094】光ファイバー4と計測対象22の間の空間は、図13の実施例の図面では微小になっている。しかし実際には、これを大きくして、この空間に、計測対象22とほぼ等しい屈折率をもち、かつ、ほぼ等しい散乱係数をもつ液状物体やゼリー状物体等（以下インターフェース材と呼ぶ）を満たしておいてもよい。図14はインターフェース材の有無を比較したもので、図14（a）が光ファイバーを直接計測対象22に接触させた場合を示し、図14（b）がインターフェース材を介在させた場合を示す。図14（b）の場合では、前出の（1.5）式で示される変調周波数成分がこの空間を隔ずインターフェース材の中をコヒーレントに伝播して計測対象22に入射してゆくから、使用上の問題は生じない。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正内容】

【0099】このようなロックインアンプの各信号の波形を図16に示す。ここに、図16（a）は入力信号を示し、図16（b）は狭帯域増幅器の出力を示し、図16（c）は位相回路の出力を示し、図16（d）は乗算器の出力を示し、図16（e）は積分器の出力を示す。ロックインアンプを用いた検出系のSN比は、系の等価雑音帯域幅 Δf で決まり、 $(\Delta f)^{1/2}$ に逆比例する。このロックインアンプでは、図17に示すように、参照信号（図17（b））に対して位相が ϕ だけ遅れた信号 $\sin(\omega t - \phi)$ （図17（a））に対応する出力は、 $A \cos \phi$ となる（図17（c））。但し、 A は定数である。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正内容】

【0104】演算処理回路16では、 ϕ^0 を基準値として、第2吸収情報である ϕ^1/ϕ^0 を演算する（演算処理11）。ところが、2つの時刻で散乱成分の影響、つまり $(1-g)\mu_s$ が同じであるとすれば、 ϕ^1/ϕ^0 は距離 r が一定であるから（1.15）式から $\phi^1/\phi^0 = \mu_{s1}/\mu_{s0}$ となる。つまり、吸収係数の変化が求められる。以上のような計測を連続して行なえば、吸収係数の変化が基準値に対する比として計測できる。演算処理回路16はこれらの値をメモリーに記憶する機能を持ち、表示記憶装置18はこれらを表示記憶するものである。また、上記 $(1-g)\mu_s$ が異なる場合は、その測定値あるいは鑑定値を用いて上記 ϕ^1/ϕ^0 が求められる。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正内容】

【0108】光源2は、2種類以上の波長の光の変調光 $i = I_0 \cdot (1 + M \cos \omega t)$ を発生する。但し、参照番号は第1の実施例のものと同様とした。この波長の異なる変調光は、個別の変調光発生器で発生すればよく、これらについては第1の実施例で説明した方法がそのまま適用できる。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正内容】

【0110】選択された変調光は、光ファイバー4を介して計測対象22である散乱吸収体に入射される。この場合も、第1実施例と同様に、計測対象22と光ファイバー6との間、および計測対象22とアパーチャ付光検出器8との間に、インターフェース材を挿入してもよい。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正内容】

【0119】光源2から出た変調光は、波長選択器3で選択されて、光ファイバー4を介してインターフェース材23にかこまれた計測対象22に入射する。インターフェース材23は前述のような光学的性質をもち、かつ、光反射の少ない薄膜の膜に入れている。したがって、インターフェース材を入れた後に入射する光はその境界での反射は少ない。また、薄膜の表裏面が粗面であれば入射光はあらゆる方向に進む光の成分を持つ。このようにすれば、インターフェース材と計測対象22を通して変調波が伝播し、光検出部を構成する反対側に到着する。ここには光ガイド9があり、この光ガイドを介して、光検出器に出力光が入射する。ここで、光ガイド9の開口の周囲および光入射用の開口以外の場所のインターフェース材を入れた後の内側は、光に対する吸収体にしておくことが望ましい。このようにすることによって、内面での光反射がなくなり、正確な計測ができる。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正内容】

【0120】なお、光源用光ファイバーと、光検出用ガイドと、インターフェース材及びその容器とに対して、計測対象22は相対的に回転することになる。したがっ

特開平6-129984

て、インターフェース容器（袋）は外側は円形であるが、内側は計測対象に底じた形なり。かつ、計測対象が回転しても、その空間が常に満たされるような構造にする必要がある。かかる構造として、基本的には、図19に示すように計測対象の周囲を包む1個の容器とする方式と、容器を光入射側と出力側に合わせて2個の容器を用意する方式とがある。いずれにしても、重力又は圧力を利用してインターフェース材が光入射および受光用アパーチャに密着し、かつ内側が計測対象に密着するように工夫する必要がある。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正内容】

【0121】図20は2個のインターフェース容器を用いた例を示す。インターフェース容器は、図中に示した各種の表面処理を施した、やわらかい袋である。中には散乱体（微粒子）を混ぜた水が入れている。重力または圧力によって、袋の表面は光の出入口および計測対象に密着する。但し、計測対象の外形は比較的なめらかな曲線であると仮定している。さらに、計測対象が液体中にいれてよいものであれば、計測対象に接する容器を省略して、液体の中に計測対象を直接入れることもできる。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正内容】

【0124】（4）第4の実施例

第4の実施例は複数の光検出器を用いるものである。前述した（1-1）～（1-4）式は散乱吸収体の中であればどちらの方向に対しても成立する。したがって、光検出器を複数個用いる図12のような構成が可能になる。このようにすることによって、光入射点から広い方向を見たパノラマ像のような透過率分布が求められる。これは、一つ的光検出器をD₁からD_nまで移動する方式に対して計測時間が短くなる。さらに、光検出器と光検出器の間隔が広い場合には、光入射点を中心にして光検出器アレイを回転して走査すれば、サンプリング密度の高い画像が得られる。図中の光検出器の位置に長さの等しい複数の光ファイバーをおき、これらの他端をならべて、複数の光検出器、あるいは光検出器アレイに接続してもよい。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正内容】

【0125】（5）第5の実施例

第5の実施例は第3の実施例の断層像撮像装置に第4の実施例で述べた構成を追加するものである。この構成は、丁度X線CTにおけるファンビーム方式と同様になり、高速に断層像を得ることが可能になる。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】符号の説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【符号の説明】

2…光発生手段、3…波長選択手段、4…入射手段、8…光検出手段、11…信号抽出、パラメータ検出手段、15…第1の演算処理手段、16…第2の演算処理手段、18…表示記憶手段、20…測距手段、22…計測対象。

【手続補正26】

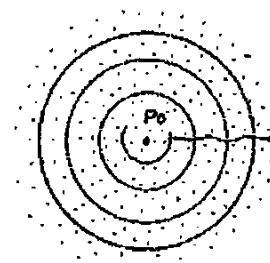
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



気散の散乱吸収体中の点光源から出る波の伝播

【手続補正27】

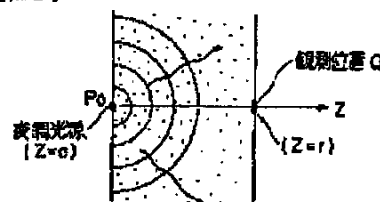
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図2

【補正方法】変更

【補正内容】

【図2】

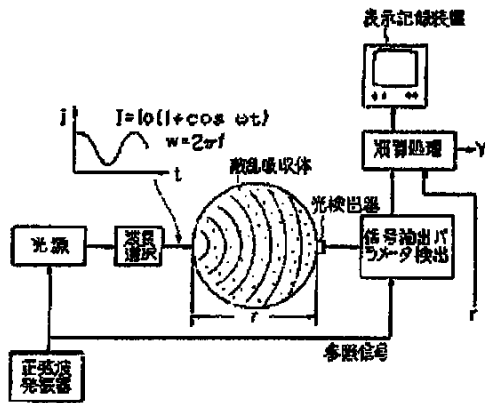


有厚の散乱吸収体とその表面にある点光源から出る波（点光源の位置に細い光ビームを入射してもよい）

【手続補正28】

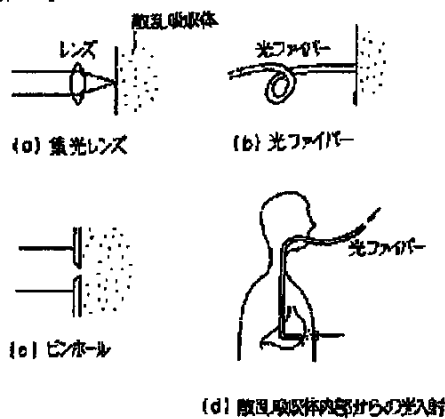
特開平6-129984

【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図5
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図5】



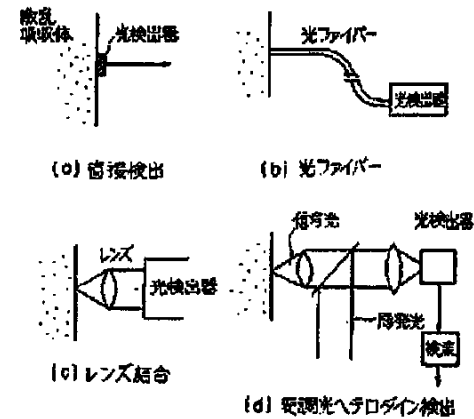
散乱吸収体内部の吸収係数計測装置

【手続補正29】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図7
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図7】



変調光の入射

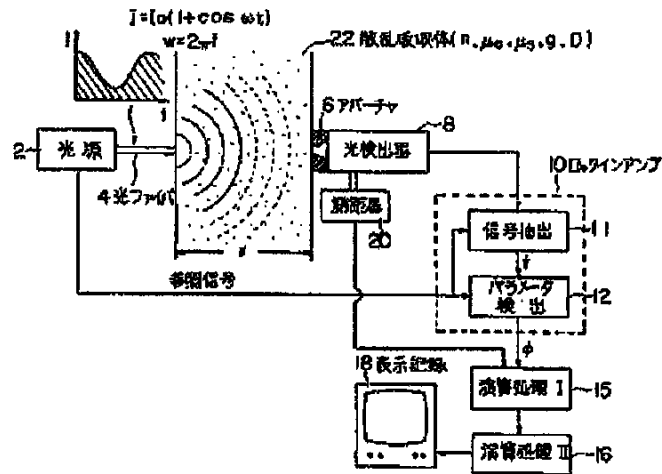
【手続補正30】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図9
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図9】



変調光の検出

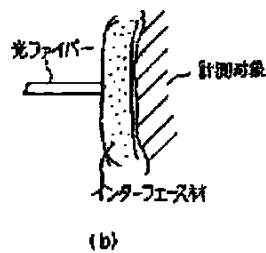
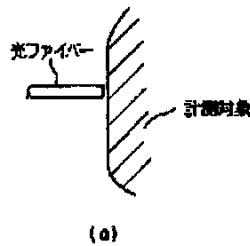
【手続補正31】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図13
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図13】

特開平6-129984

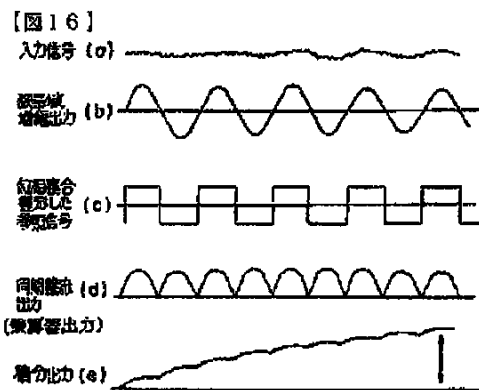


実施例 (1)

【手続補正32】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図14
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図14】



変調光入射方式の比較

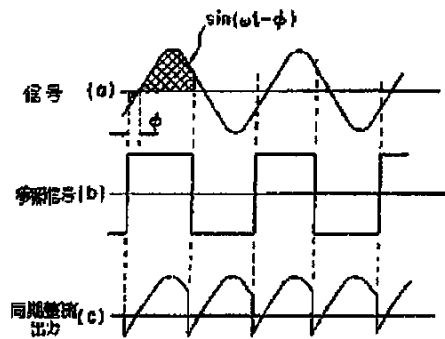


ロックインアンブ各部波形

【手続補正34】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図17
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図17】

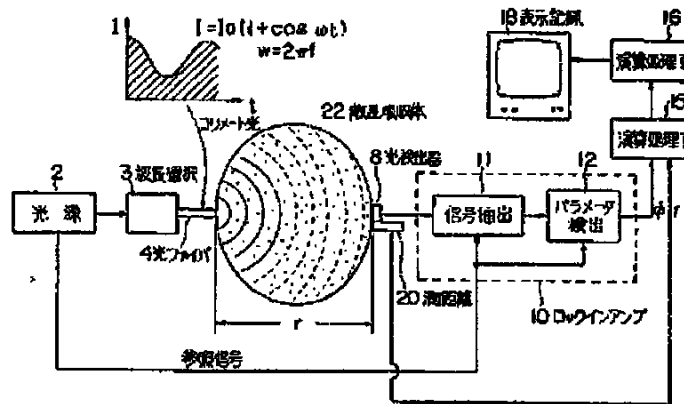
【手続補正33】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図16
 【補正方法】変更
 【補正内容】

特開平6-129984



※【手続補正35】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図18
 【補正方法】変更
 【補正内容】
 【図18】

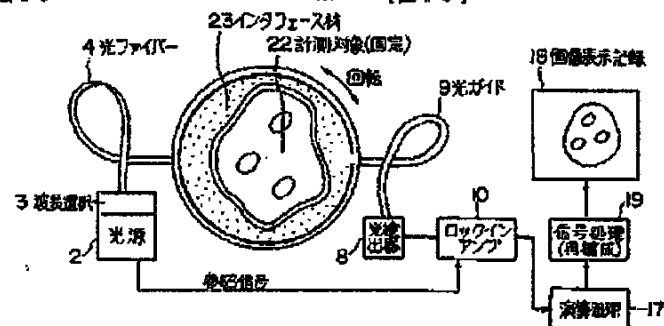
参照信号に対して入力信号の位相がずれた時のロックインアンプの出力



実施例(2)

【手続補正36】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図19

※【補正方法】変更
 【補正内容】
 ※【図19】



実施例(3)

特開平6-129984

【手続補正書】

【提出日】平成6年2月7日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

*【補正内容】

【0023】なお、散乱吸収体内部の吸収情報計測装置において、第1吸収情報を具体的に算出すること無く、直ちに第2吸収情報を演算することもできる。

*【実施例】

【手続補正書】

【提出日】平成10年6月29日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正内容】

【0023】なお、散乱吸収体内部の吸収情報計測装置において、第1吸収情報を具体的に算出すること無く、直ちに第2吸収情報を演算することもできる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】

【実施例】1. 散乱吸収体内部の吸収係数計測の基本原理

生体のような散乱吸収体に、 $kH2 \sim GH2$ の正弦波で変調した、生体を透過しやすい光（通常は、近赤外光がよい）を入射したときの光の振る舞いは、光拡散理論（Photon Diffusion Theory）から導くことができる。この場合、変調角周波数 ω （周波数 $f = \omega / 2\pi$ ）の正弦波は減衰を伴うが、コヒーレントに、整然と散乱吸収体の中を伝搬する。このことは、前出のGratton らによって理論的、実験的に確認されている”。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正内容】

*

$$I_0(r, t) =$$

$$\left(S\sqrt{4\pi\alpha r} \right) \text{Mexp} \left\{ -rA(\omega) \cos B(\omega) - \left[rA(\omega) \sin B(\omega) - \omega t + \varepsilon \right] \right\} \quad (1.5)$$

また、この(1.5)式で表される波の位相差と振幅
 I_0 とは、次のようになり、以下、この近似式を用いて説明する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

*

$$\Phi \approx rA(\omega) \sin B(\omega) \quad (1.6)$$

$$I_0 \approx \left(S\sqrt{4\pi\alpha r} \right) \text{Mexp} \left\{ -rA(\omega) \cos B(\omega) \right\} \quad (1.7)$$

※【0032】以下においては、以上に述べた考え方に基づいて、散乱吸収体の内部の変調光の振る舞いを詳しく述べ、本願の発明で利用する計測パラメータと、計測すべき散乱吸収体の内部の吸収成分の吸収係数との関係を具体的に、一つの例に基づいて説明する。但し、説明を簡単にするため、正弦波変調光の場合について説明するが、上記の理由から繰り返しパルス光や繰り返し方形波光にも本願の発明が適用できることは明らかである。また、以下では説明を簡単にするため、代表例として、光拡散方程式から導かれる解を単純な形で近似した場合について述べるが、以下で得られる結果は、より厳密な形の解を用いる場合にも適用できる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正内容】

【0033】2. 散乱吸収体内部の吸収成分の吸収係数計測の原理

生体のような散乱吸収体に、 $kH2 \sim GH2$ の正弦波で変調した生体を透過しやすい光を、スポット状にして入射したときの光の振る舞いは、例えば、光拡散理論から導かれる下記の式で近似できる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正内容】

【0036】

★【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正内容】

【0037】

特開平6-129984

より厳密な位相差は、既知である変調角周波数 ω と未知である吸収係数 μ_a の関数となる第2の項、つまり補正項を含む。ところが、この補正項は、ほぼ一定でかつ小さな値になるので、上記では無視した。他方、上記補正項を考慮にいれて計測精度をさらに向上させる場合には、上記補正項の値が一定値であると仮定して、これを(1.6)式の位相差 ϕ から算じた位相差、つまり、より厳密な位相差を用いればよい。本願の発明では、計測対象として生体などを考えているので、下記の値を標準的な生体のパラメータの値として考える。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正内容】

【0053】ここで、(1.19)式では散乱成分の影響、および距離 r の影響が消去されていることに注意する必要がある。つまり、位相差の平方の比は吸収係数の逆比になる。このような関係は、本願の発明の吸収成分の定量、ヘモグロビンの飽和度等の計測に利用される。また、上記の μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1}-\mu_{s2}$ は、変調光を散乱吸収体にスポット状に入射した点と光検出点とを結ぶ直線に沿う μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1}-\mu_{s2}$ の平均値である。したがって、これらの値が上記の直線に沿った線積

分値であると見做せば、簡単なイメージングができる。また、X線CTに見られるような画像再構成を行って、 μ_{s1}/μ_{s2} および $\mu_{s1}-\mu_{s2}$ に関する断層像を得ることができる。またさらに、同様の処理によって、ヘモグロビンの飽和度、吸収成分の分布などのイメージングや断層像再構成などができる。上記の説明では、最初に述べたように、光拡散方程式から導かれる単純な形の近似解を用いたが、より計測精度を向上させる場合には、前述したように、位相差 ϕ の代わりにより厳密な位相差を用いればよいことは明らかである。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正内容】

【0060】次に、SevickとChanceらは、変調周波数が極めて高い領域、つまり、 $\omega \gg \nu \mu_a$ の領域のみ解析を行っている($\omega \ll \nu \mu_a$ の領域は前記の理由で諦めている)。また、彼等らは、この演算処理式を参考文献¹¹⁾のA1.4節(P.348~349)で詳しく解析しているが、式の導出の途中に多くの仮定があり、結果も正しくない。さらに、SevickとChanceの報告には、散乱吸収体の内部の吸収成分の空間分布の計測やイメージング、断層像を計測することは何も示されていない。